

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1972 - N° 336

CONTRIBUTION A LA PRÉVENTION DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE
EN CHIRURGIE GÉNÉRALE PAR INHIBITION DES RÉACTIONS
MICROCIRCULATOIRES, RHÉOLOGIQUES ET COAGULO-LYTIQUES POST-AGRESSIVES

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 22 Décembre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lucien BERTRIX
né le 26 Septembre 1941
à SAINT-ÉTIENNE (Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1972 - N° 336

**CONTRIBUTION A LA PRÉVENTION DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE
EN CHIRURGIE GÉNÉRALE PAR INHIBITION DES RÉACTIONS
MICROCIRCULATOIRES, RHÉOLOGIQUES ET COAGULO-LYTIQUES POST-AGRESSIVES**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lucien BERTRIX

né le 26 Septembre 1941

à SAINT-ÉTIENNE (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

8, avenue Rockefeller -- LYON 8ème

Président de l'Université : J. BOIDIN

Premier Vice-Président : R. TOURAINÉ

Secrétaire Général : P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

MEDECINE : Grange-Blanche -- Directeur : Professeur GERMAIN D.

Alexis-Carrel -- Directeur : Professeur GIROD C.

Sud-Ouest -- Directeur : Professeur TOLOT F.

Lyon-Nord -- Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine -- Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences Agrégé)

Techniques de Réadaptation -- Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques -- Directeur : M. CARRAZ (Maître de Conférences Agrégé)

Sciences Odontologiques -- Directeur : Docteur VINCENT R.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive -- Directeur : Pr. MILLON A.

Mathématiques -- Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique -- Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie -- Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature -- Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie -- Directeur : Professeur FONTANGES R.

Institut Universitaire de Technologie n° 1 -- Directeur : Professeur POUYET B.

Institut Universitaire de Technologie n° 2 -- Directeur : Professeur GALLET J.

Observatoire -- Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique Nucléaire -- Directeur : Professeur SARAZIN A.

Mécanique -- Directeur : Professeur MATHIEU J.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552613_0036

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Directeur de l'U.E.R. Grange-Blanche : D. GERMAIN

1er Assesseur : J. PASQUIER

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT		Clinique urologique
M. LEVRAT		Clinique Médicale A
R. SOHIER		Bactériologie - virologie - immunologie
A. BADINAND		Chimie analytique pharmaceutique
J. COUDERT		Parasitologie et pathologie exotique
H. THIERS		Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
M. DARGENT		Clinique carcinologique
P. GALY		Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON		Radiologie
P. MONNET		Clinique médicale infantile B
A. TRILLAT		Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
J. LECUIRE	(1)	Neurochirurgie
J.F. CIER		Physiologie A
P. MICHAUD		Clinique de chirurgie cardiaque
G. FAUCON		Biologie médicale et pharmacodynamie
G. VIGNON		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
P. MAGNIN		Clinique obstétricale
M. JOUVET		Pathologie générale et expérimentale
R. GUILLET	(1)	Chirurgie générale
R. CREYSSEL	(1)	Chimie biologique
M. JAUBERT de BEAUJEU	(1)	Chirurgie générale - Clinique de chirurgie infantile
J. FEROLDI		Anatomie pathologique
R. HUGONNIER		Clinique ophtalmologique
B. SCHOTT	(1)	Neuro-psychiatrique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. M. COLIN	Médecine légale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
A. PERRIN	Médecine générale
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie

(1) - Professeurs à titre personnel.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM.	R. LAMBERT	Médecine générale
	R. FLANDROIS	Physiologie
	J. BRUNE	Médecine générale et thérapeutique
	H. DEJOUR	Orthopédie et traumatologie
	A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
	J. MOTIN	Anesthésiologie
	J. PASQUIER	Médecine générale et thérapeutique
	J.C. CZYBA	Histologie et embryologie
	J. FAVRE-GILLY	Hématologie
	M. AMIEL	Radiologie
	M. BOCHU	Radiologie
	J. CHASSIGNOLLE	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	D. DARGENT	Gynécologie, obstétrique
	L. DURAND	Ophtalmologie
	P. ESPINASSE	Biophysique
	A. FROMENT	Cardiologie
Mme	M. HENRY	Bactériologie, virologie
	B. SALLE	Pédiatrie, génétique médicale
	P. ZECH	Néphrologie
	G. NOEL	Médecine interne

AGREGES EN EXERCICE

M.P. DUMAS	Stomatologie
------------	--------------

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur P.MARION

Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé R.DELEUZE
Monsieur le Professeur Agrégé J.MOTIN
Madame le Professeur Agrégé S. ESTANOVE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. MARION

*Il nous a fait le très grand honneur de
présider notre jury de thèse.
Les conseils éclairés et l'intérêt bien-
veillant qu'il a manifesté à notre égard
appellent toute notre gratitude.
Qu'il nous soit permis de lui exprimer
notre profond respect.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé R. DELEUZE

Nous savons la part qu'il a prise dans le développement de l'Anesthésie-Réanimation en France.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir bien voulu accepter de siéger parmi nos juges.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé J. MOTIN

Nous avons toujours admiré la clarté et la rigueur de son enseignement. Nous sommes heureux qu'il nous ait fait l'honneur d'être de notre jury.

Nous lui exprimons toute notre gratitude et notre dévouement.

Madame le Professeur Agrégé S. ESTANOVE

L'intérêt qu'elle porte à l'étude de la maladie thrombo-embolique nous est précieux. Elle nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA CLINIQUE CHIRURGICALE MUTUALISTE DE St ETIENNE

Monsieur le Docteur M. REGENT

Nous sommes heureux de lui dire notre admiration devant l'universalité de son esprit, l'étendue de ses activités, ses qualités d'homme et de médecin.

Il nous a confié ce travail et nous a guidé dans sa réalisation.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre gratitude, notre attachement et notre profond respect.

Monsieur le Docteur M. REVIL

Nous avons toujours apprécié l'étendue de ses connaissances, la sagesse de son jugement et sa parfaite disponibilité. Nous le remercions vivement de l'intérêt qu'il nous a témoigné et nous l'assurons de notre respectueux attachement.

AUX CHIRURGIENS DE LA CLINIQUE CHIRURGICALE MUTUALISTE DE St ETIENNE

Monsieur le Docteur G. CAMOREYT

Monsieur le Docteur P. FORGE

Monsieur le Docteur P. SCHAAD, *in memoriam*

Monsieur le Docteur R. MARTIN

Monsieur le Docteur F. FARIZON

Monsieur le Docteur J. GOUNOT

*Nous les remercions vivement de l'intérêt qu'ils ont porté
à notre travail et de leur bienveillant collaboration.*

A TOUT LE PERSONNEL DE LA CLINIQUE CHIRURGICALE MUTUALISTE
DE St ETIENNE

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER DE ROANNE

Madame le Docteur O. CHATTOT

Mademoiselle le Docteur M. CHOUËLA

Mademoiselle le Docteur M. GOURRET

Elles ont guidé nos premiers pas dans notre spécialité.
Nous avons apprécié leur dévouement et leur conscience
professionnelle.

Qu'il nous soit permis de leur dire notre profonde gra-
titude et notre attachement.

A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX DE LYON ET DE ROANNE.

A NOS CAMARADES D'INTERNAT.

Nous remercions les Laboratoires EGIC et SANDOZ
qui nous ont facilité l'élaboration de ce travail.

TRAVAIL DE LA CLINIQUE CHIRURGICALE MUTUALISTE DE SAINT-ETIENNE

=====

INTRODUCTION

Il est maintenant bien établi que dans la plupart des pays industrialisés, la maladie thrombo-embolique se trouve au premier rang des causes de décès et encore, nombre d'entre eux ne lui sont pas imputés faute de preuves.

Ne considérant la maladie thrombo-embolique qu'en milieu chirurgical, nous tenterons d'abord, à la lumière des statistiques mondiales, d'en évaluer le risque selon le type de chirurgie et la répartition géographique des malades.

L'agression chirurgicale et éventuellement anesthésique provoque un déséquilibre inéluctable du système coagulo-lytique. Nous décrivons la physiopathologie de l'agression, les réactions post-agressives et leurs conséquences organiques avant de situer la maladie thrombo-embolique dans le cadre de l'agression pour en définir les moyens de prévention.

Des méthodes préventives des accidents de la maladie thrombo-embolique ont pu être proposées : les plus utilisées jusqu'alors ont été les médicaments anticoagulants. Leur efficacité est indiscutable mais leurs limites sont reconnues. Nous décrirons successivement la nature et les modes d'action des anticoagulants, leurs contrindications, les incidents et accidents observés lors de leur administration.

Nous fondant sur une description des réactions organiques à l'agression, en ce qui concerne essentiellement le système coagulation-lyse, nous pensons pouvoir proposer en chirurgie générale une méthode véritablement préventive qui commence avec l'anesthésie et couvre les périodes opératoire et post-opératoire. Nous analyserons alors les divers éléments de notre protection médicamenteuse en envisageant d'abord les dérivés de la phénothiazine puis les butyrophénones.

Nous décrivons ensuite :

- les propriétés d'un dérivé d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, l'Hydergine et, en particulier, son action sur la vaso-contriction,
- les propriétés d'un dextran de poids moléculaire bas (40 000) et son rôle anti-agrégation érythrocytaire,
- les propriétés de l'acétyl-salicylate de lysine et son action inhibitrice de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaire.

Nous exposerons après cette analyse théorique, notre protocole de protection, c'est-à-dire notre méthode pratique utilisant ces éléments médicamenteux pour prévenir les réactions organiques à l'agression. Nous procéderons ensuite à la description et aux commentaires de nos résultats cliniques.

Nous indiquerons enfin quelles sont les modifications de la coagulabilité dans les suites opératoires normales pour évoquer les examens biologiques que nous avons pratiqués et l'enseignement que nous avons pu en retirer.

Accessoirement, nous avons comparé le prix de revient de cette méthode à celui d'un traitement anticoagulant assorti de ses examens biologiques de contrôle.

=====

/ I - LE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE

=====

Le problème de la prophylaxie anti-thrombotique en milieu chirurgical doit être envisagé avec une certaine circonspection car les débats sur ce thème prennent souvent un ton passionné. Pour apprécier l'importance de ce risque thrombo-embolique, nous pouvons nous fonder sur des estimations telles que les fournissent les grandes statistiques de léthalité post-opératoires antérieurs à l'ère de la thérapeutique anti-coagulante.

A - FREQUENCE DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE POST-OPERATOIRE

(exprimé en % d'embolies pulmonaires léthales)

AUTEUR PERIODE D'OBSERVATION	NOMBRE D'INTERVENTIONS	% DES EMBOLIES LETHALES
BRAUN (H.), Cologne 1929-1934	12 510	0,17
RANZI (E.), Vienne 1901-1934	47 120	0,25
HUBER (P.), Innsbrück 1925-1931	12 222	0,10
BARKER (N.), Mayoclinic 1927-1940	158 200	0,22
GIERTZ (K.H.), Morby 1922-1927	7 824	0,32
PETREN(G), Lünd 1929-1938	24 816	0,54
LINDE (S), Stockholm 1934-1939	11 401	0,36
KAHL-RIVERSEN (E.) Copenhagen-1911-1930	18 168	0,52
DE BAKEY (M.) Statistiques groupées	(Chiffres repris de H. ZILLIACUS)	
Avant 1920	361 881	0,13
1921-1930	919 972	0,21
1931-1940	871 063	0,16
Variations extrêmes des pourcentages d'embolies pulmonaires léthales : 0,01 à 0,87 selon les statistiques.		

Notons la grande variabilité du pourcentage des accidents thrombo-emboliques mortels qui peuvent aller de 10 à 50 cas pour 10 000 interventions selon les chiffres réunis par H. ZILLIACUS voire 1 à 87 cas sur la même proportion opératoire si l'on se réfère aux statistiques étudiées par DE BAKEY. Une même discordance apparaît dans les résultats d'une enquête similaire de R. FONTAINE et coll.

L'origine de ces divergences tient sans doute à plusieurs raisons. Pour M. DE BAKEY, deux notions au moins sont susceptibles d'influer sur les estimations statistiques.

En premier lieu, l'exactitude des diagnostics d'embolie pulmonaire que les seules données cliniques et para-cliniques minimisent par rapport à ceux provenant des protocoles d'autopsies.

En deuxième lieu, l'incidence de facteurs absolument indépendants de tout élément personnel imputable à l'observateur s'impose au vu des fluctuations considérables enregistrées par exemple dans un même centre hospitalier d'une année à l'autre ou de certaines périodes de l'année à d'autres. Une telle constatation définit la dépendance de l'"épidémiologie thrombo-embolique" à diverses conditions extérieures telles que les conditions climatiques ou même l'ambiance sociale et économique... Ainsi, J. ZEITHAFER et G. REIFFENSTUHL soulignent l'élévation de fréquence des accidents thrombo-emboliques lors des périodes de prospérité et de large alimentation, leur régression pendant les temps de restriction.

C.R. LAM et D.H. HOOKER notent une élévation paradoxale des pourcentages d'accidents thrombo-emboliques alors que le perfectionnement des méthodes de prévention est certain. D'autres décrivent cependant une évolution spontanée inverse... J.G. SHARNOFF, M. ROSENBERG et B.A. MISTICA analysant 1 812 protocoles d'autopsies établis entre 1946 et 1961 dans un hôpital New-yorkais, soulignent l'influence des saisons sur la fréquence des accidents thrombo-emboliques. On comprend donc que dans ce domaine, d'innévitables controverses aient toujours animé la discussion.

W. COON, H.H. BELDING démontrent que les accidents thrombo-emboliques ne sont pas exceptionnels dans les jours proches de l'intervention.

COON (W.W.) 1958

- Nombre d'accidents thrombo-emboliques colligés : 266
- 43 % dans les 7 premiers jours.
- 77 % dans les 14 premiers jours
- MAXIMUM de fréquence du 4^e au 5^e jour.
- L'ensemble des cas, sauf deux dans les six semaines post-opératoires.

BELDING (H.H. 1965.

- Série examinée : 30 163 interventions.
- Pourcentage des complications thrombo-emboliques
 - . 0/4 jours post-opératoires 5 %
 - . 4/12 jours post-opératoires 84 %
 - . après 12 jours post-opératoires 11 %

Un autre facteur est à considérer dans le risque thrombo-embolique : le point de départ de la réaction veineuse.

B - EN CHIRURGIE ABDOMINALE ET GENERALE

H.H. BELDING apporte d'intéressantes précisions en ce qui concerne la fréquence des thromboses, la fréquence des embolies, la létalité par embolies.

	Nombre de cas	% thromboses veineuses	% d'embolies pulmonaires non fatales	% d'embolies pulmonaires fatales	% décès par embolies sur total de décès
Cholecystectomie	1191	3,75	0,41	0,82	62,5
Chirurgie pancréas	47	12,76	4,25	6,38	37,5
Gastrectomie	552	3,08	1,45	0,91	26,3
Chirurgie côlon	565	2,47	0,88	0,70	18,1
Cure de Hernie	3714	1,65	0,37	0,29	78,5
Hystérectomie	2335	1,67	0,68	0,34	61,5

Incidences des thromboses veineuses et embolies pulmonaires en chirurgie abdominale (d'après BELDING, RIVERSIDE, 1965).

Si certaines interventions digestives comportent un potentiel thrombogène très élevé, d'autres, beaucoup plus courantes, apparemment anodines, telles que les cures de hernie, déterminent un pourcentage d'accidents non négligeables. Le risque thrombo-embolique est pour toutes les interventions imprévisible, subit et souvent dramatique. Il est pour le patient le symbole du risque opératoire : il est celui que le chirurgien redoute le plus. COUDERT en 1963, au Congrès de l'UNESCO a défini la maladie thrombo-embolique "comme l'ensemble des processus qui concourent à l'installation d'une thrombose pouvant être génératrice d'embolies quelle qu'en soit la localisation".

La statistique de J. MOEYS de NIMEGUE, rapportée par FONTAINE en 1959 au Congrès français de chirurgie : 11 555 opérés, 140 cas de maladie thrombo-embolique post-opératoire, fréquence de rencontre : 1,20 %.

A. MICHEL, G. GUILLEMIN, J. DUBOIS, J. CUIILLERET, G. SPAY et D. MONTAGNE 1967, ont étudié cette complication chez leurs opérés d'octobre 1960 à octobre 1965. Leur publication porte sur 6 398 malades. Parmi eux, 85 cas de maladie thrombo-embolique post opératoire ont été dénombrés, soit une fréquence de 1,32 %. Les auteurs ont dénombré 2 973 hommes et 3 425 femmes. La survenue comparative de la maladie thrombo-embolique post-opératoire dans ces deux groupes répond à la classique donnée d'une légère prédominance chez la femme.

- 47 cas de maladie thrombo-embolique post-opératoire dans le sexe féminin, soit un pourcentage de rencontre de 1,37 %.

- 38 cas de maladie thrombo-embolique post-opératoire chez l'homme, soit un pourcentage de rencontre de 1,27 %.

Les expressions cliniques de ces manifestations thrombo-emboliques ont été :
la phlébite isolée a été rencontrée 31 fois, soit un pourcentage de 0,48 %.

De l'oblitération thrombo-embolique de l'artère pulmonaire, les auteurs ont distingué deux types classiquement admis :

- le premier répondant au cas d'un obstacle de faible ou de moyen volume donnant le classique tableau d'infarctus pulmonaire signé par le point de côté, l'expectoration hémoptoïque secondaire et les signes radiologiques de condensation pulmonaire,

- le second répondant au cas d'un obstacle de gros calibre et se traduisant par le tableau d'embolie pulmonaire entraînant soit la mort subite, soit des phénomènes asphyxiques aigus pouvant à leur tour entraîner la mort.

Dans le cadre de ces définitions, les auteurs ont dénombré dans leur étude 54 manifestations de la maladie thrombo-embolique post-opératoire qui se répartissent ainsi :

- 35 traductions d'un infarctus pulmonaire isolé : son pourcentage de rencontre a été de 0,47 % chez l'homme et de 0,61 % chez la femme.

- 5 cas d'infarctus pulmonaire associé à une phlébite, rencontrés chez des hommes seulement,

- 14 fois, il s'agissait d'embolie pulmonaire avec un pourcentage de rencontre de 0,20 % chez les hommes et de 0,24 % chez les femmes.

Les 85 cas dénombrés ont entraîné onze décès soit un pourcentage de mort de 12,94 %.

Deux décès sont survenus dans le cadre des 35 infarctus pulmonaires isolés d'où un pourcentage de mort de 12,94 %. Les neuf autres décès sont intervenus parmi les 14 embolies pulmonaires soit un pourcentage de mort de l'ordre de 64 %.

56 malades sur les 85 dénombrés avaient plus de cinquante ans.

Comparativement entre les interventions intra-abdominales et celles d'autres localisations, les auteurs ont eu :

- 3 350 interventions intra-abdominales :

. 74 cas de maladie thrombo-embolique post-opératoire : pourcentage de rencontre de 2 %

. 11 décès : pourcentage de mort de 15 %

- 3 048 interventions d'autre type, les cures de hernie étant comprises dans ce groupe.

. 14 cas de maladie thrombo-embolique post-opératoire : pourcentage de rencontre de 0,50 %

. pas de décès.

Les malades ont été répartis en trois périodes de surveillance :

- dans une première période, le traitement anticoagulant n'était pas institué de façon systématique mais prescrit à un choix arbitraire de malades,
- la seconde période fut celle du traitement anti-coagulant systématique institué dès le deuxième, troisième jour post-opératoire par héparinisation continuée au tromexane,
- enfin, dans une dernière période, le traitement préventif anticoagulant fut complété par une réanimation respiratoire et hémokinétique faite d'exercices respiratoires associés à des mouvements musculaires chez tous les aliés compatibles avec l'état du malade.

INCIDENCE DU TRAITEMENT

	Opérés	Phlébite	Infarctus	Infarctus + phlébite	Embolie pulmonaire	Décès
1ère période	4029	22	32	1	9	8
2ème période	1268	7	1	4	4	2
3ème période	1081	2	2	0	1	1

	Opérés	Complications thrombo-emboliques	Fréquence de rencontre	Mortalité
1ère période	4029	64 cas	1,57 %	0,20 %
2ème période	1268	16 cas	1,25 %	0,15 %
3ème période	1081	5 cas	0,45 %	0,10 %

Le traitement préventif a rendu trois fois moins fréquente la complication thrombo-embolique post-opératoire et a permis de réduire de moitié la mortalité de cette complication.

Au cours des périodes de traitement préventif anti-coagulant systématique, soit pour 2349 opérés, 5 hémorragies ont été déclenchées, soit un pourcentage de 0,21 %. Ces hémorragies ont pu être contrôlées médicalement.

En 1960, P. MARION et S. ESTANOVE avaient présenté une étude comparative des accidents thrombo-emboliques dans deux séries d'interventions de chirurgie abdominale et digestive haute (hypertension portale exceptée) réalisées dans les mêmes conditions, toutes avec le lever précoce, suivant la méthode de CHALIER :

- 1' une sans traitement préventif,
- 1' autre avec traitement préventif à peu près systématique.
- . la première série avant 1951 comportait 1 502 opérations, sans prévention. Il y eut 6 embolies pulmonaires mortelles.
- . la deuxième série allant de 1951 à 1960 comportait 1 975 opérations avec prévention systématique. Il n'y a pas eu d'embolie pulmonaire mortelle. Ont été observés deux infarctus pulmonaires, dont l'un avec signes de coeur pulmonaire aigu.

En 1967, les auteurs font état de 3 300 interventions avec traitement anticoagulant préventif sans embolie pulmonaire mortelle. Ils ont relevé 1 325 interventions de 1960 à 1966. Ils précisent que depuis 1951, la plupart des malades ont reçu un traitement antibiotique de couverture. Depuis 1960, sur 3 300 interventions, les auteurs n'ont jamais eu à déplorer d'embolie pulmonaire mortelle mais ils ont observé quatre phlébites et un infarctus pulmonaire aigu rapidement régressif soit cinq cas de complications thrombo-emboliques.

Dans trois cas, il s'agissait d'un traitement insuffisamment prolongé. Dans deux cas, il s'agissait sans doute de résistance aux anti-vitamines K.

En somme,

- dans la première série de 1502 interventions sans prévention, ont été déplorées six embolies pulmonaires mortelles,
- dans la deuxième série de 3 300 interventions avec prévention systématique, aucune embolie pulmonaire mortelle n'a été observée.

Un certain nombre de constatations biologiques et clinique ont guidé les auteurs dans la voie de ce traitement préventif.

- La première constatation est que la maladie post-opératoire entraîne un clocher d'hyper-coagulabilité en partie responsable des thromboses.

- La deuxième constatation réside dans le fait que les thrombo-embolies dont la date d'apparition se situe entre le dixième et le treizième jour, peuvent survenir précocement, et dans les trois premiers jours, et surtout tardivement après le quinzième jour et jusqu'à la fin du premier mois.

- Troisième constatation : en chirurgie abdominale, aucune opération n'échappe au risque de complications thrombo-emboliques. Sous l'angle thrombo-embolique, il n'y a pas d'opérations mineures : les hernies, les appendicites sont parmi les étiologies les plus fréquentes de l'embolie pulmonaire mortelle.

- Quatrième constatation : Bien que les thrombo-embolies surviennent avec une fréquence accrue après quarante ans, les jeunes sujets ne sont pas à l'abri de cette complication.

OSCHSNER, DE BAKEY, DE CAMP et DA ROCHA signalent 76 embolies pulmonaires dont 73 mortelles sur 100 000 enfants hospitalisés. En pratique, à partir de quinze ans, le risque de thrombo-embolie est réel.

Les auteurs reconnaissent qu'un certain nombre de critiques peuvent être faites au traitement anticoagulant préventif systématique. Sous l'angle statistique, la mortalité opératoire par embolie pulmonaire étant de l'ordre d'un cas pour 1 500 à un cas pour 2 000 malades, pour l'ensemble des entrées dans un hôpital, il est difficile de juger sur 2 000 ou 3 000 cas. Cependant, bien que les statistiques modernes concernant la chirurgie abdominale soient rares, on peut admettre que le pourcentage d'embolies pulmonaires mortelles y est plus élevé. Les résultats de P. MARION et S. ESTANOVE joints à ceux de L. BEYSSAC sont en faveur de l'efficacité du traitement préventif. P. MARION et S. ESTANOVE préconisent le développement des statistiques groupées telles que celle réalisée par MATAS en 1932: Sur 2 191 834 interventions réalisées entre 1900 et 1930 dans 110 cliniques, le pourcentage d'embolies pulmonaires mortelles atteignait 0,27 %. Les auteurs

pensent qu'en matière de prévention des difficultés persistent quant au choix du médicament et quant à la surveillance biologique du traitement. Des conclusions similaires apparaissent dans les travaux de nombreux auteurs : P. GOINARD, G. PELISSIER et F. BERNOLLIN (1961) ; W.D. WISE, F. FORDLOKER et C.E. BRAMBEL (1967) ; L. BEYSSAC et M. MEUNIER(1967).

C - EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

Le pourcentage spontané des complications thrombo-emboliques atteint un taux particulièrement élevé. L'application de la prévention par les anti-coagulants a modifié le pronostic global des interventions comme le démontrent de nombreuses publications.

R. MERLE D'AUBIGNE et coll. ont essayé d'établir un système de cotation destiné à évaluer le risque thrombo-embolique en fonction du terrain et du type d'intervention envisagée. Leur expérience les a amenés à élargir le champ d'application de la thérapeutique anti-coagulante avec des résultats intéressants. Dans le cadre de la chirurgie de la hanche, le pourcentage des complications s'est abaissée régulièrement au fil des années comme le montre l'observation de trois périodes successives, l'une (1949-1951) antérieure à l'application des anticoagulants, la seconde (1951-1953) lors de laquelle fut pratiquée une administration partielle, la dernière (1953-1954) où les indications furent plus larges.

Fréquence des complications thrombo-emboliques dans la chirurgie de la hanche (d'après R.MERLE d'AUBIGNE et coll.PARIS 1955)

	Interventions réalisées	Nombre et % des complications		Nombre et % des embolies pulmonaires mortelles	
1.1.1949 à 1.10.1951	389	59	14	3	0,78
1.10.1951 à 1.10.1953	507	58	11,5	3	0,58
1.10.1953 à 1.10.1954	180	2	2,8	0	0
TOTAL	1 076	122		6	

E.W. SALZMAN, W.H. HARRIS et R.W. DESCANTIS ont expérimenté l'application des anticoagulants dans les suites de fracture de cuisse. L'étude présentée par les auteurs comporte deux séries de malades superposables par l'ensemble de leurs caractéristiques cliniques, la répartition des lésions osseuses, le type de l'intervention pratiquée. L'une d'elle ne fut pas soumise à un traitement anticoagulant, l'autre reçut ce traitement. Une troisième série comprend un lot de malades non traité en raison de contre-indications des anti-coagulants. Les conclusions sont significatives, 22 accidents thrombo-emboliques dans le groupe des 83 malades non prémunis, 7 dans la série des

83 malades traités, 3 chez les 18 sujets à qui le traitement n'a pu être appliqué. S. SEVITT et N. GALLACHER, L.T.NEU, J.R. WATERFIELD et P.J. ASH, S. WESSLER et L.V. AVIOLI, G. ESKELAND, K. SOLHEIN et F. SKJORTEN apportent également des publications intéressantes sur l'utilité de la thérapeutique anticoagulante en chirurgie ostéo-articulaire, tout en soulignant que ce traitement n'est pas sans comporter des risques hémorragiques.

J. LOUVEL note l'importance des traumatismes du genou et de la jambe ; en outre, il relève pour la hanche un pourcentage élevé de thrombophlébites : 22 % des arthrodèses, 16 % des orthoplasties, 10 % des pseudarthroses et 5 % des luxations congénitales.

S. CHURLET dans sa thèse datant de 1964 observe sur 1 247 cas :

	traitement préventif		thromboses	embolies
Avant 1959	798	125	3,8 %	1,7 %
Après 1959	2 247	438	0,2 %	0,1 %

Donc, malgré le traitement anticoagulant préventif, le risque demeure.

D - EN CHIRURGIE UROLOGIQUE

Dans le groupe des interventions sur l'appareil urinaire, la prostatectomie est une des plus thrombogènes et toutes les études concordent dans cette appréciation. L'apport des anticoagulants est indiqué dans toutes les statistiques consacrées à ce problème.

Le risque thrombo-embolique en milieu urologique G. DUCHESNE et coll.(1963)- chirurgie prostatique

Nombre d'observations	SUJETS NON TRAITES		SUJETS TRAITES	
	Nombre d'observations	% complications	Nombre d'observations	% complications
283 (1955-1962)	142	15	113	2,6

La réalisation du traitement se heurte ici à des difficultés particulières en raison du risque hémorragique imputable à ce type d'intervention.

C. DUCHESNE et coll. pensent cependant que la qualité du traitement, la mise en oeuvre d'une surveillance biologique étroite, réduit ce risque. De nombreux auteurs préfèrent obtenir une hypocoagulabilité moins poussée que celle proposée par les schémas thérapeutiques classiques, ce qui compromet obligatoirement l'efficacité de leur thérapeutique.

E - EN CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE

P. MULLER-SCHMID a analysé les divers facteurs de léthalité post-opératoire à propos de 20 000 interventions gynécologiques effectuées à l'Université de Bâle de 1902 à 1953. Le pourcentage des décès par thrombo-embolie se maintient à un seuil élevé jusqu'aux environs des années 1942-1943 où la diffusion du traitement anti-thrombique conduit à une réduction de ce facteur de léthalité. De 15,48 ‰ entre 1900 et 1913, la proportion des décès par thrombo-embolie, rapportée au nombre d'interventions s'abaisse à 2,14 ‰ entre 1949 et 1953.

J.E. BOTTOMLEY, C. LLOYD et D.G. CHALMERS, au cours d'une période de 10 ans ont appliqué une thérapeutique anti-thrombique au décours de diverses interventions chirurgicales gynécologiques et ont obtenu une diminution du taux de fréquence des complications thrombo-emboliques par rapport aux années antérieures.

F - EN CHIRURGIE THORACIQUE

Excluant le problème particulier des interventions sur le coeur, nous étudierons le cadre de la chirurgie thoracique pulmonaire et médiastinale. La place de la pathologie thrombo-embolique post-opératoire dans ce domaine s'avère primordiale. O. STORM, J. MULLERTZ et A. TYBJOERG HANSEN estiment que dans une série de 147 malades traités pour un cancer pulmonaire, 33 % des décès post-opératoires peuvent être imputés à un accident thrombo-embolique. Ils établissent une prophylaxie anti-thrombique par les anti-vitamines K et sur 80 cas traités ainsi, ils relèvent seulement deux accidents thrombo-emboliques mortels.

D'autres auteurs soulignent la gravité du risque thrombo-embolique dans la chirurgie thoracique.

- H. LE BRIGAND en 1958 relève sur une série de 3 728 interventions, 40 embolies mortelles sur 78 décès post-opératoires.

- Parallèlement, Ph. DAUMET analyse une statistique de 3 207 interventions et impute 32 décès, soit 22 % de la mortalité globale à l'embolie. Les cancers pulmonaires comportent toujours le taux d'accidents le plus élevé.

G - EN CHIRURGIE CARDIAQUE ET VASCULAIRE

La chirurgie cardiaque et vasculaire requiert suivant la lésion et la condition cardiaque des mesures parfois différentes. Un congénital à endocarde sain a peu de risque de thrombose. Par contre, un terrain de valvulite ou d'artérite qui a remanié l'intima du vaisseau, qui s'accompagne souvent d'arythmie et dont la fonction est médiocre, présente un risque important. Les anticoagulants ne paraissent pas indispensables dans la chirurgie veineuse des membres (saphénectomie, stripping) qu'ils peuvent compliquer.

H - EN CHIRURGIE DE LA TETE ET DU COU

Qu'il s'agisse d'intervention de neuro-chirurgie, d'oto-rhinolaryngologie, d'ophtalmologie, le risque thrombo-embolique est considéré de façon unanime comme presque négligeable.

I - REPARTITION GEOGRAPHIQUE DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE

Dans certains pays, dans certaines régions du globe, les embolies pulmonaires post-opératoires sont très rares. Sans traitement préventif, les opérés ne font jamais ou presque jamais cette complication.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer ce fait d'observation. La plus commune évoque la nourriture : on oppose les pays économiquement forts aux pays en voie de développement. Les embolies sont fréquentes chez les premiers, rares chez les mals nourris... Cette interprétation s'appuie sur la diminution de la fréquence des embolies pulmonaires en France pendant la période des restrictions alimentaires durant la dernière guerre mondiale. Mais cette hypothèse n'explique sans doute pas tout : ainsi l'absence de complications emboliques post-opératoires chez les Japonais dont la nourriture est riche.

P. MARION et S. ESTANOVE évoquent un autre facteur étiologique. L'attitude de l'homme au repos est variable suivant les régions du globe. Les peuples qui vivent en position accroupie (squatting, dont la physiopathologie a été étudiée à propos des enfants bleus) ont en règle générale peu ou pas d'accidents emboliques post-opératoires. Par exemple, les Asiatiques, les Arabes, les Brésiliens du Nord, les Japonais. C'est chez les peuples occidentaux qui vivent au repos, en position assise, que s'observent le plus d'accidents emboliques. Cette constatation concorde avec les données anatomopathologiques qui situent l'origine des embolies post-opératoires surtout dans les veines des membres inférieurs normales ou variqueuses.

Une conclusion est à retenir de cette observation : la prévention des embolies pulmonaires post-opératoires inutile chez certains peuples est indispensable chez nous.

=====

/II - MANIFESTATIONS THROMBO-HEMORRAGIQUES DE LA /

/ MALADIE POST-AGRESSIVE - PHYSIOPATHOLOGIE - /

=====

A - INTRODUCTION

Dès 1934, R. LERICHE avait introduit le terme de "maladie post-opératoire", indiquant ainsi la possibilité d'un syndrome évoluant dans le temps, déclenché par le traumatisme chirurgical et l'anesthésie. En 1952, H. LABORIT groupa les faits cliniques, biologiques, physiologiques et thérapeutiques connus et décrivit la réaction générale non spécifique, caractérisant tout organisme soumis à une agression : le syndrome réactionnel général, véritable maladie post-agressive.

Quels que soient son origine, exogène, endogène ou mixte, sa forme, son point d'impact ou son intensité, l'agression aura en même temps des conséquences locales et générales, se traduisant schématiquement sur le plan clinique par :

- un syndrome lésionnel local et spécifique
- un syndrome réactionnel général et aspécifique

. Le syndrome lésionnel traduit les lésions spécifiques liées à l'atteinte organique, systémique, tissulaire ou cellulaire et dont le siège et l'intensité confèrent à chaque cas son originalité et ainsi multiplient les divers tableaux cliniques observés. (traumatique, hémorragique, obstétrical, opératoire, anesthésique, infectieux, toxique, psychique, etc...).

. Le syndrome réactionnel, à l'inverse du syndrome lésionnel, polymorphe, présente une unité quelle qu'en soit l'étiologie. Il est commun à toutes les agressions, il groupe les réactions non spécifiques et exprime les phénomènes généraux de l'organisme agressé. Ces phénomènes, dont l'importance dépend de l'état antérieur de l'organisme et de l'intensité de l'agression, évoluent dans le temps, ----- suivant un mode classique : la réaction oscillante post-agressive (R.O.P.A.)-(H. LABORIT-1952).

L'organisme, écarté de sa position d'équilibre par l'agression, va essayer immédiatement et brutalement de rétablir la situation en mobilisant toutes ses ressources. Mais cet essai de compensation conditionnera l'apparition d'un nouveau déséquilibre, à l'opposé du précédent. Ainsi apparaîtra, après la phase initiale dépressive, une phase de réaction ou phase de contre-choc de SELYE.

Trois éventualités évolutives peuvent alors intervenir :

- 1. La réaction harmonieuse avec amortissement progressif et retour à la situation antérieure après une onde catabolique suivie d'une phase anabolique. L'agression n'a pas eu une intensité suffisante chez un sujet sain pour écarter l'organisme des limites de ses possibilités réactionnelles assurant l'homéostasie. On observe généralement des désordres légers, parfois sans traduction clinique mais toujours présents.

- 2. La réaction disharmonique du fait, soit d'une amplitude trop importante soit d'une durée trop longue de ses oscillations. Cette réaction pathologique interviendra en cas de discordance entre l'intensité de l'agression et l'état du terrain qui subit cette dernière. Le syndrome lésionnel local est nécessaire à l'induction du syndrome réactionnel mais ne détermine pas son importance qui dépendra surtout du siège de la lésion locale, de l'état général antérieur et de l'absence de traitement du syndrome déclenchant. Cette réaction disharmonique engendrera d'importants désordres fonctionnels et contribuera à créer de nouvelles lésions organiques. Ces complications de la réaction oscillante post-agressive disharmonique sont très diverses et peuvent intéresser tous les organes et toutes les fonctions. Elles entretiendront à leur tour le syndrome réactionnel, à l'origine d'un cercle vicieux pouvant évoluer jusqu'au stade de l'épuisement.

Ces réactions organiques à l'agression sont toujours présentes mais n'entraînent pas nécessairement un état de choc qui n'apparaîtra que lorsque les possibilités réactionnelles homéostatiques seront débordées, une prévention consistant justement à maintenir ces réactions dans les limites de la physiologie. Nous emploierons indifféremment les termes réaction post-agressive et choc en précisant qu'il s'agit uniquement d'une différence de niveau et de moment dans l'évolution d'un même tableau. Nous décrirons assez largement les réactions post-agressives et leurs conséquences organiques avant de situer la maladie thrombo-embolique dans le cadre de l'agression pour en définir les éléments de prévention.

B - NOTION DE CHOC

1 - Distinction entre collapsus et choc

Dans la première édition de "réaction organique à l'agression et choc" (1952), H. LABORIT insistait déjà sur la distinction nécessaire entre choc et collapsus. Le terme de collapsus implique un effondrement de la pression artérielle ; mais cet effondrement se produit dans des circonstances très diverses : au cours de pertes de connaissance momentanées, au cours d'asystolies aiguës de causes variées ; par contre, dans la phase compensée du choc, surtout normovolémique, la nouvelle répartition de la masse sanguine qui s'opère suffit dans la plupart des cas à maintenir la pression artérielle à une valeur voisine de la normale.

L'absence de mécanismes compensateurs vaso-moteurs, fréquente au cours des collapsus, est à l'origine de l'hypoxie cérébrale et de la perte de conscience qu'on y constate souvent alors que le choqué est généralement conscient.

Le collapsus apparaît donc comme un symptôme et le choc comme un syndrome. Le choc est un syndrome évoluant dans le temps dont la cause qui le provoque doit avoir un certain délai d'action et à l'intérieur duquel le collapsus n'apparaît que symptôme inconstant.

Le collapsus est un symptôme, dont l'étiologie et la pathologie polymorphes exigent des thérapeutiques également polymorphes, car elles doivent être pathogéniques et non symptomatiques. Ainsi, au cours d'une intervention chirurgicale, une transfusion traitera un collapsus cardio-vasculaire en rapport avec une hémorragie massive alors qu'elle déclencherait un oedème

aigu du poumon chez un malade en collapsus par insuffisance cardiaque aiguë. L'erreur thérapeutique qui risque de découler de l'erreur sémantique est de vouloir instituer une thérapeutique symptomatique hypertensive ou transfusionnelle systématique à des phénomènes qui ne peuvent s'ajuster qu'à une thérapeutique pathogénique, parfois très différente.

2 - Limitation dans les formes

De nombreuses classifications, parties de la constatation symptomatique que le choc s'accompagnait d'une défaillance de la circulation, ont été proposées du choc. BLALOCK et DUNCAN (1942) s'appuyant sur un mécanisme physiologique ont distingué des chocs hémorragiques, neurogènes, vasomoteurs et cardiogéniques. DAVIS a décrit un choc combiné. Certains insistant sur l'étiologie de la dépression circulatoire ont décrit un choc traumatique, hémorragique, toxi-infectieux et métabolique. D'autres, faisant référence à la clinique ont parlé de chocs traumatiques, hémorragiques, des brûlés, obstétrical, médical, anesthésique, opératoire, par garrot, etc... En fait, nous verrons que si des différences peuvent exister dans le mécanisme des chocs d'étiologie variée, les phénomènes fondamentaux restent les mêmes et nous intéresseront surtout dans cette étude.

3 - Limitation dans le temps

C'est la notion de la "fixité du milieu intérieur" introduite par Claude Bernard (1878) qui a amené CANNON (1923) au concept d'homéostasie. C'est de ces deux concepts qu'est née la notion de réaction d'alarme de SELYE (1936). Celle-ci représente la somme des phénomènes biologiques qui résultent de la confrontation brutale à des stimuli auxquels l'organisme n'est pas quantitativement ni qualitativement adapté et l'évolution de ces phénomènes dans le temps ce qui conduisit SELYE à la distinction de deux phases : la phase de choc et de contre-choc.

Mais SELYE ne distingue pas, selon DAVIS, les phénomènes agressifs et la réponse homéostatique à l'agression, c'est-à-dire les phénomènes lésionnels et réactionnels. La réaction d'alarme de SELYE insiste cependant sur l'évolution dans le temps des phénomènes post-agressifs. Un certain temps est nécessaire pour qu'un syndrome de choc apparaisse. La mort peut survenir avant qu'un état de choc ait eu le temps de se constituer. Une strangulation, un infarctus myocardique peuvent entraîner la mort brutale sans choc. Une exsanguination brutale peut conduire à la mort sans être choquante alors qu'un saignement progressif et durable, ne provoquant une hypotension parfois qu'à la phase terminale constitue un puissant et fréquent générateur de chocs.

Puisque la notion de durée intervient entre la cause déclenchante et l'apparition du syndrome, c'est que ce dernier n'est pas la conséquence directe de la lésion initiale, mais qu'un mécanisme intermédiaire s'insère entre les deux. Ces faits amènent H. LABORIT (1952) à décrire une réaction oscillante post-agressive (R.O.P.A.), caractérisée par :

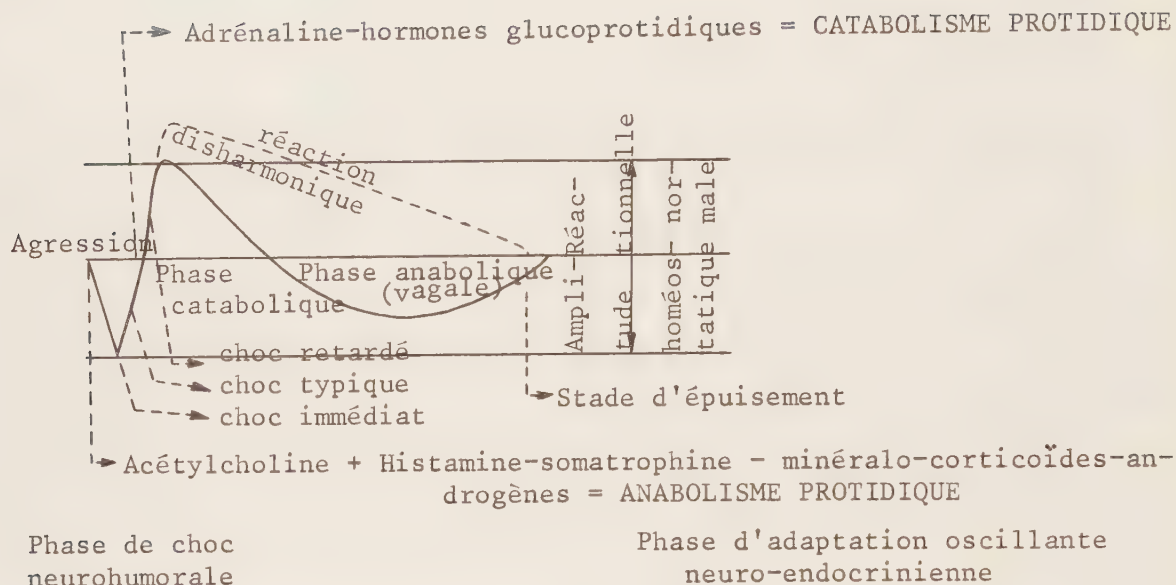


FIG. 1 BIS - REACTION OSCILLANTE POST-AGRESSIVE D'APRES

H. LABORIT

- 1 - Une phase dépressive et de collapsus immédiat
- 2 - Une phase de réaction que l'on peut assimiler à la phase de contre-choc de SELYE.
- 3 - Une phase terminale caractérisée par l'irréversibilité et la mort. SELYE la définit comme une phase d'épuisement, un échec de la réaction à retrouver l'homéostasie initiale. Cette phase terminale peut être interprétée aussi comme la conséquence fréquente de la réaction : cette étude physiopathologique se limitera à la phase réactionnelle et à l'irréversibilité, en écartant l'éventualité où l'évolution au cours de cette troisième phase s'effectue, au contraire vers un retour à l'équilibre antérieur et à la guérison phase que l'on peut considérer "anabolique" par opposition à la phase réactionnelle ou "catabolique".

C - LES PHENOMENES REACTIONNELS GENERAUX ET LES CONSEQUENCES HEMODYNAMIQUES, MICROCIRCULATOIRES ET METABOLIQUES DE L'AGRESSION

A - La libération des catécholamines dans les états de choc

Le rôle d'une activation du système sympatho-adrénergique dans le choc fut soupçonné depuis longtemps. Déjà CANNON (1923, 1934) suggéra que son hyperactivité pouvait être à l'origine du choc et ERLANGER et GASSER (1919) montrèrent que la perfusion prolongée d'adrénaline pouvait le provoquer. Il a cependant fallu attendre les méthodes précises de dosage des catécholamines et leurs métabolites dans le sang et les urines, initiées par WEIL-MALHERBE et BONE (1953), dont les revues ont été écrites par MENDER, WAKIM et BOLLMAN (1959), et WEIL-MALHERBE et SMITH plus récemment (1966) pour préciser l'importance de leur libération au cours des syndromes de choc.

De nombreux chercheurs ont montré l'accroissement de la sécrétion d'adrénaline dans le sang périphérique pendant le choc hémorragique irréversible après hypoxie et asphyxie (BULBRING, BURN et DE ELIO 1948, HOUSSAY et MOLINELLI 1926, RAPELA et HOUSSAY, 1952, GREEVER et WATTS 1953, FOWLER, SHABETAI et HOLMES 1961). La noradrénaline et l'adrénaline jouent donc un rôle important dans les situations d'agression (VON EULER 1955) - CANNON (1923) en faisait déjà "l'hormone des situations critiques".

B - LE MECANISME DE LA LIBERATION DES CATECHOLAMINES

1 - Origine du réflexe

a) Voies spinales

Au cours de toutes les situations d'agression, le système sympathique est activé. Or, il est sous la dépendance de l'hypothalamus et les influx afférents venant des zones agressées peuvent être à l'origine de l'activation hypothalamique par l'intermédiaire de la formation réticulaire du tronc cérébral (HUME 1953, VON EULER 1955). En effet MARLEY (1960) reprenant l'expérimentation d'INGVAR (1958) montrait comme lui l'apparition sur le chat en préparation encéphale isolé, dont on excite par stéréotaxie le tronc cérébral, de substances du type adrénérrique dans la circulation.

b) Chémo et baro-récepteurs.

Le mécanisme d'action est aussi fort complexe. HEYMANS et coll. (1923) montrèrent que la stimulation des chémo-récepteurs sino-aortiques provoque hypernée et hypertension. VON EULER et coll. (1939) par leurs études électro-neurographiques de l'activité des fibres nerveuses afférentes du sinus mirent en évidence l'activité des chémo-récepteurs. HEYMANS a constaté que l'hypoxie excite les chémo-récepteurs et NEIL (1965) au cours d'une série d'expériences, a fait ressortir leur importance au cours des hémorragies.

Avec LANDGREEN, il montra que l'hémorragie induit une décharge massive d'influx des nerfs afférents des chémo-récepteurs, même à PO 2 constante. DOWNING (1965) confirme expérimentalement que la stimulation hypoxique des chémo-récepteurs carotidiens est secondaire dans l'augmentation constatée de l'activité sympathique cardiaque ; il insiste sur l'importance des baro-récepteurs et de la stimulation hypoxique directe du système nerveux central.

Les inhibiteurs métaboliques (antimycine A, Amytal, CO, DPN) provoquent des décharges intenses des chémo-récepteurs. ANITCHKOV et BELENKII (1963) ont émis l'hypothèse que l'excitation des chémo-récepteurs apparaît lorsque la concentration des composés phosphorés à haute énergie diminue dans les cellules du glomus.

Le rein participe probablement enfin par le système de l'angiotensine à la régulation vaso-motrice. Mais ROOS et WHITE 1966, KRASNEY, PANDLER, et coll. 1966 indiquent que les principaux effets vaso-moteurs de l'angiotensine résultent de la libération de catécholamines de stockage sous leur action.

2 - La déplétion granulaire

VON EULER et HILLARP (1956) ont montré que la noradrénaline était contenue dans des granules spéciaux, où elle est associée à l'A.T.P. Ces granules sont limités par une membrane, dont la perméabilité paraît dépendre de l'intégrité de groupes SH. Tout blocage ou oxydation de ces dernières aboutit à la libération des catécholamines des granules. Leur synthèse s'effectue à partir de la phénylalanine et de la tyrosine dans le protoplasme surnageant jusqu'au stade de la dopamine, qui pénètre alors dans le granule pour y être hydroxylée (BLASCHKO et CHRUSCID 1960). La méthylation de la noradrénaline en adrénaline a lieu aussi dans le cytoplasme. BURN et RAND (1962) ont montré que la libération des catécholamines des granules résultait physiologiquement de l'activité cholinergique. LABORIT (1965) a démontré qu'un des mécanismes d'action de l'acétyl-choline devait résulter de sa fixation sur des groupes SH membranaires. CALVERT et LUM (1968) ont mis en évidence une disparition à peu près complète des réserves granulaires en catécholamines au cours du choc hémorragique dans de nombreux tissus et constatent que la réponse hypertensive à la tyramine, qui possède la propriété de les libérer en prenant leur place (BURN et RAND 1958, VON EULER et LISHAJKO 1968) a disparu comme après un traitement à la réserpine qui empêche la recharge au contraire de la chlorpromazine qui faciliterait la transformation de la 3 H tyrosine en 3 H dopamine (BURKARD, GEY et PLETSCHER, 1967), d'où un accroissement de la 3 H. Noradrénaline dans les granules (LIPPMAN et WISNICK 1967). L'activité de l'acétyl-choline libérant les catécholamines est son activité nicotinique, sur laquelle l'atropine n'a pas d'influence, d'où l'intérêt des nicotinolytiques dans la prévention de l'hyperactivité sympatho-adrénergique réactionnelle à l'agression. VON EULER et LISHAJKO (1966) étudiant certains agents α et β lytiques ont montré que l'agent le plus puissant pour empêcher la libération de noradrénaline de suspensions granulaires était l'hydergine, la chlorpromazine étant le moins actif.

c) Les conséquences de la libération des catécholamines

Pour simplifier le problème, nous distinguerons des conséquences vasomatrices et des conséquences métaboliques, intriquées pour aboutir à l'irréversibilité.

1 - Perturbations vaso-motrices au cours du choc

Elles prédominent au niveau des viscères abdominaux. Les débits sus-hépatiques et rénaux s'effondrent dès le début d'une hémorragie conduite suivant la technique de WIGGERS et maintenant la pression à 40 mm de Hg. La diminution du débit sanguin sus-hépatique et rénal est due à la fois à la chute de la pression de perfusion (du fait d'une diminution de la masse circulante) et à une vaso-constriction active d'origine nerveuse et humorale (ZWEIFACH, 1955). Les artères et les veines du mésentère sont en vaso-constriction intense. Le sang veineux revenant à l'intestin est ralenti au point de provoquer une agglutination intra-vasculaire (SLUDGE). SELKURT (1955) a montré la diminution de la saturation oxygénée du sang veineux portal et hépatique et celle de l'utilisation de l'oxygène par le foie et l'intestin. La congestion des viscères est toujours constatée, quel que soit le type de choc provoqué, hémorragique ou traumatique en particulier. Le sludge apparaît pour une lactacidémie moyenne de 88,6 mg/100 ml (LABORIT, ORNELLAS et WEBER, 1966).

a) Rôle de l'hypercatécholaminémie dans les perturbations de la vasomotricité splanchnique

Enfin, les débits hépatique et rénal, déjà fortement déprimés par l'hémorragie sont encore diminués sous l'action d'une perfusion de noradrénaline capable de ramener la pression artérielle à la normale. L'ensemble de ces faits permet de supposer que la réaction sympathique adrénergique est à l'origine des perturbations vaso-motrices qui apparaissent au niveau des viscères abdominaux au cours du choc. Un dernier groupe de faits permet également d'incriminer cette réaction. C'est l'action thérapeutique favorable des agents susceptibles d'en diminuer l'intensité, sympatholytiques, ganglioplégiques et neurolégiques. REMINGTON, HAMILTON et coll. (1950) proposent la dibenzylène, BAEZ, ZWEIFACH et SHORR (1952) la dibénamine..

A la même époque, étaient proposés en France des dérivés de la phénothiazine (prométhazine, diéthazine) et un ganglioplégique (le tétraéthylammonium LABORIT 1949-1950-1951). En 1952, l'action inhibitrice multifocale, périphérique et centrale, de la chlorpromazine permit de la préconiser dans la prévention des états de choc (LABORIT, HUGUENARD et ALLUAUME 1952). De nombreux travaux ont par la suite montré le rôle néfaste des agents vasoconstricteurs et ont confirmé l'action favorable des inhibiteurs adrénergiques dans le traitement et surtout la prévention du choc. D'où la nécessité de faire intervenir parallèlement le remplissage, par la transfusion, du système circulatoire, dont le blocage adrénergique, en supprimant la vaso-constriction, restaurait la capacité normale (LABORIT 1952).

b) Le système artériolo-capillaire

CHAMBERS et ZWEIFACH (1944-1946) ont distingué les artérioles, les veinules, réunies par la métartériole ou canal préférentiel sur lequel s'ouvrent les capillaires. Ceux-ci dont l'origine métartériolaire est commandée par un sphincter pré-capillaire, sont shuntés par des anastomoses artério-veineuses, vaisseaux courts, fortement musclés, de diamètre variable suivant l'importance de l'artère et de la veine qu'ils réunissent (fig. 1). Leur ouverture interrompt la circulation dans le lit capillaire.

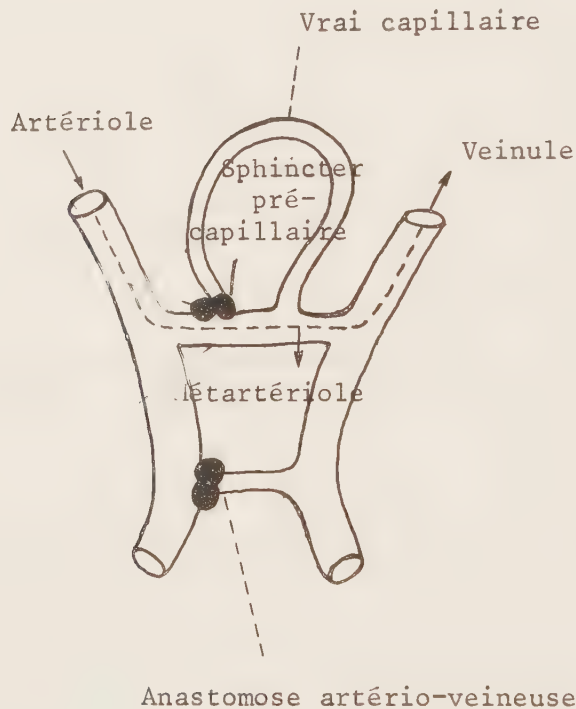


FIG. 1 - ETAT PHYSIOLOGIQUE - LE SYSTEME ARTERIO-CAPILLAIRE

Lieu d'échanges entre les compartiments plasmatique et interstitiel

Les catécholamines qui provoquent la constriction des artérioles et des veinules, ouvrent au contraire les anastomoses artério-veineuses. Elles vont donc amener à l'hypoxie les tissus, où leur action vaso-motrice se fait sentir, en diminuant le débit artériolaire d'une part, et en shuntant le lit capillaire d'autre part. Cependant HAMMERSEN (1968) discute les conceptions rigides de CHAMBERS et ZWEIFACH et la conception de la métartériole en particulier. LABORIT, BARON et coll. 1967 ont pu constater directement par l'observation microscopique et indirectement par l'étude des différences oxygénées artério-veineuses que si les alphalytiques s'opposent à la vaso-constriction et si les Bêta-lytiques la stabilisent, ni les uns ni les autres ne paraissent capables de fermer les anastomoses artério-veineuses ouvertes par l'adrénaline, pas plus qu'ils ne sont capables de s'opposer à l'hypotonie que celle-ci provoque sur l'iléon isolé du lapin ou du cobaye. Par contre, des substances inhibitrices, surtout celles pouvant fournir des groupes SH, sont susceptibles de le faire, comme elles sont également capables d'élever le tonus de l'iléon isolé. La commande du tonus des anastomoses artério-veineuses présente une grande importance dans la thérapeutique de la réaction vaso-motrice aux agressions, importance qui dépend de celle que prend leur ouverture dans le mécanisme d'apparition des lésions hypoxiques tissulaires.

c) Le maintien de l'hyperlactacidémie et le sludge

La vasoconstriction et la diminution du débit du foie et du rein et de la consommation d'oxygène de ces deux organes qui en résulte diminuent la possibilité pour le foie de transformer l'ammoniaque venant de la veine Porte en urée. Elles diminuent aussi leurs possibilités de néoglucogénèse à partir de l'acide lactique, suivant le cycle des CORI (CAIN 1965). Or, l'hyperlactacidémie paraît être responsable ou témoin de l'apparition du sludge dans la microcirculation mésentérique (LABORIT, ORNELLAS et WEBER 1961). Quel que soit le moyen utilisé pour induire l'apparition du sludge (perfusion d'adrénaline, choc hémorragique, alcool éthylique, perfusion de lactate de Na) il apparaît pour une concentration sérique de lactate identique, aux environs de 80 mg /100 ml. Le sludge, qui réalise un agglomérat d'éléments figurés du sang au niveau des capillaires avec ralentissement circulatoire, apparaît comme un processus métabolique.

d) Rôle des toxines microbiennes intestinales

FINE, FRANK et coll. (1960) ont démontré expérimentalement le passage des toxines bactériennes à travers la paroi intestinale lésée au cours du choc hémorragique. Mais la majorité des auteurs pensent que les animaux maintenus depuis leur naissance à l'état d'asepsie ont un comportement identique à celui des animaux normaux. LABORIT, BARON et WEBER 1967 estiment que la désinfection intestinale par antibiotiques intestinaux est un facteur de survie important mais insuffisant. Les lésions intestinales ne paraissent pas être d'origine toxique mais vaso-motrice à point de départ neuro-humoral. Les lésions des cellules de KUPFER et des cellules parenchymateuses perturbant la fonction hépatique sont la conséquence de l'anoxie hépatique d'origine vaso-motrice. Le foie ne détoxifie plus l'ammoniaque qui au cours du choc hémorragique s'élève de façon importante (LABORIT, OBRENOVITCH et LEGUEN 1958).

e) Rôle du S.R.E. dans le choc
.....

Pour LABORIT, la possibilité d'une inhibition du système réticulo-endothélial au cours du choc repose en particulier sur l'origine réticulo-endothéliale probable de la cholinestérase sérique. La majorité des auteurs admet que l'inhibition du S.R.E. est la conséquence de l'invasion toxique d'origine intestinale.

f) Conséquences anatomiques des perturbations vaso-motrices splanchniques au
.....

cours du choc
.....

Au cours des chocs les plus variés apparaissent des lésions intestinales qui consistent en lésions nécrosantes et hémorragiques de la muqueuse intestinale, en hémorragie de la paroi intestinale, en suffusions hémorragiques du mésentère et que l'on peut prévenir du fait d'une thérapeutique prophylactique avec la dibénamine.

2 - Perturbations métaboliques au cours de la réaction organique à l'agression

Ce qui domine les perturbations métaboliques des états de choc, c'est l'acidose métabolique.

a) Les perturbations principales
.....

Lactacidémie et pyruvicémie : elles s'élèvent toujours de façon importante lors de la constitution de l'état de choc. On sait l'intérêt du rapport lactate et de l'excès de lactate calculé suivant la formule d'HUCKABEE
pyruvate

$$(1958) : \quad XL = (Lt - LO) - (Pt - PO) \frac{LO}{PO} \quad \text{dans laquelle } XL = \text{excès de}$$

lactate, Lt et Pt = taux du lactate et du pyruvate au temps T, LO, PO représentant leurs taux au temps 0. On prend pour ces dernières valeurs les chiffres exprimant la moyenne habituelle. Un fait capital apparaît : l'évolution du choc vers la mort s'accompagne toujours d'une diminution progressive de l'excès de lactate qui revient généralement à la normale.

o Glycémie - STRAWITZ, HIFT et coll. 1961 ont trouvé une relation entre l'irréversibilité et l'hypoglycémie. Il est certain que l'évolution du choc se réalise en deux étapes : l'une avec l'hyperglycémie ; la seconde avec l'hypoglycémie.

o Kaliémie : Expression aussi bien de la glycogénolyse extériorisée par l'hyperglycémie que de l'anoxie et de la dépolarisation cellulaire en général, l'hyperkaliémie est constante au cours du choc. La vaso-constriction rénale bloquant la diurèse, le K⁺ perdu par les cellules ne sera pas éliminé et la kaliémie ne cessera de s'élever jusqu'à la mort. ANDERSEN et SHOEMAKER (1967) pensent que l'hyperkaliémie est vraisemblablement surtout d'origine hépatosplanchnique. Ces auteurs ont, en effet, constaté deux à trois minutes après une hémorragie brutale d'importance moyenne, une augmentation importante du K⁺ plasmatique dans les veines hépatiques, la veine porte et la splénique.

o La PCO₂ : L'acidose métabolique se traduit par une chute de la PCO₂ mais l'hyperventilation joue aussi un rôle. Au cours du choc, on note l'évolution d'abord divergente des PCO₂ artérielles et veineuses. La PCO₂ artérielle s'abaisse précocement et s'effondrera progressivement jusqu'à la mort. La PCO₂ veineuse, au contraire, commence par s'élever, sans doute sous l'influence de la libération d'acides fixes par les tissus. Ceux-ci déplacent les bicarbonates. Le sang veineux étant prélevé avant son passage par les poumons, le CO₂ libéré du sang veineux s'élève tant que la réserve en bicarbonates peut l'entretenir.

Après une élévation qui recouvre la période d'installation de l'irréversibilité du choc, la PCO₂ veineuse commence à s'abaisser. Cette chute est d'un pronostic fâcheux et constitue le signe le plus fidèle de l'irréversibilité. C'est aussi le moins sensible à la thérapeutique. Il est assez simple de rétablir un pH même très abaissé. Par contre, il est à peu près impossible de normaliser une pCO₂ veineuse effondrée au-dessous de 20 mm de Hg.

o le pH : Le pH artériel suit une orientation analogue à la PCO₂ artérielle. Le pH veineux suit, par contre une orientation inverse de celle de la PCO₂ veineuse, c'est-à-dire qu'il s'effondre dès le début, ce qui met en évidence la chute des bicarbonates. La retransfusion sous pression du sang perdu au moment de l'irréversibilité élève momentanément les pH artériel et veineux sans leur faire retrouver cependant leurs valeurs initiales. L'injection de substances tampons (THAM, bicarbonate de Na) permet de rétablir un pH normal à toute période de l'évolution du choc, mais elle ne peut pas retarder l'évolution d'un choc irréversible vers la mort, comme le confirment NELSON, POULSON et coll. (1963), de SELMONOSKI et coll. (1963) et le bicarbonate de Na n'a pu rétablir l'activité cardiovasculaire en rétablissant le pH (BAUE et coll. 1967) chez les chiens en choc hémorragique.

o La consommation d'oxygène : Elle s'abaisse brusquement au cours du choc hémorragique puis progressivement. La retransfusion de sang perdu fait remonter la consommation d'O₂ de façon stable si le choc n'est pas parvenu au stade de l'irréversibilité, de façon transitoire si le choc est devenu irréversible.

En réalité, aucune valeur ne peut résister à l'institution d'un choc hémorragique ou traumatique. L'activité cholinestérasique en relation avec l'activité du système réticulo-endothélial, les transaminases sériques (SGOT et SGPT) qui expriment un état de souffrance tissulaire sont élevées. Les acides gras libres, le métabolisme protéique, l'urée et l'ammoniaque sont également augmentés.

En résumé, la lactacidémie et la pyruvicémie permettent de connaître l'état de la glycolyse et des processus oxydatifs puisque la réaction entre pyruvique et lactique est l'épicentre de la relation entre processus aérobie et anaérobie. Le pH oriente sur l'importance de l'acidose. Les PCO₂ artérielle et veineuse renseignent sur la façon dont l'organisme a pu ou peut encore la compenser. Glycémie et kaliémie ne représentent que des informations de complément. Ces quatre mesures paraissent donc nécessaires et suffisantes au diagnostic, au pronostic et au contrôle du traitement. Elles suffisent aussi pour intégrer le mécanisme physio-pathogénique.

b) Physio-pathogénie des conséquences métaboliques de l'hypercatéchola-
minémie post-agressive

Il est tout à fait possible de provoquer les perturbations métaboliques citées plus hauts par une simple perfusion d'adrénaline durant deux à trois heures à la dose de 2 à 6 μ /kg/mn. L'adrénaline et les catécholamines en général, sont, avec l'anoxie, le facteur principal de l'hyperlactacidémie : c'est ce que l'on retrouve dans l'état de choc. Les catécholamines, à l'origine de l'acidose métabolique, sont aussi responsables de son entretien, en provoquant un ralentissement circulatoire au niveau des organes splanchniques. Le foie et le rein à un degré moindre étant les organes indispensables à l'utilisation du lactique dans la néoglucogénèse, leur exclusion circulatoire devient la cause principale de la stabilité de l'hyperlactacidémie. LABORIT, BACON et coll. 1967 ont montré que si l'adrénaline, sur la coupe de tissu, augmente la consommation d'oxygène, elle la diminue au contraire sur l'animal entier, par la vaso-constriction d'aires tissulaires étendues qu'elle soumet à l'anoxie. La preuve en est administrée par la perfusion concomitante d'un α lytique, qui a peu d'action sur la synthèse du 3'-5' AMP laquelle domine l'activité métabolique des catécholamines (KRISHNA, HYNIE et BRODIE 1966) et qui, en supprimant la vaso-constriction, empêche la diminution de la Q_{O_2} , si le α lytique est donné avant l'adrénaline ou restitue la Q_{O_2} normale s'il est donné après. Un β inhibiteur, au contraire, exagère la diminution de la consommation d'oxygène provoquée par l'adrénaline.

Cette hypoxie adrénalinique due à la vaso-constriction, prédominant dans l'aire splanchnique, s'établit en dépit de l'augmentation de la différence oxygénée artério-veineuse, exprimant la stase périphérique et l'extraction plus complète de l'oxygène artériel par des tissus où le débit vasculaire est très réduit.

= Le premier facteur de la stabilité de l'hyperlactacidémie est donc l'hypoxie de territoires étendus en vaso-constriction, au niveau desquels la glycolyse l'emporte sur la respiration. L'ouverture des anastomoses artério-veineuses et les shunts tissulaires qu'elle provoque favorisent l'hypoxie tissulaire sans pouvoir diminuer la différence oxygénée artério-veineuse. Seuls les α lytiques, en supprimant la vaso-constriction, sans fermer les anastomoses, peuvent réduire la différence oxygénée artério-veineuse. Le débit tissulaire augmente d'ailleurs fortement du fait de leur faible action dépressive sur la dynamique cardiaque. Les β lytiques, au contraire, augmentent la différence oxygénée artério-veineuse, en déprimant la dynamique cardiaque et en favorisant la vaso-constriction.

= Le second facteur découle du fait que l'hypoxie atteint surtout les deux organes capables de réaliser une modification à partir du lactique : le foie et le rein. Les α lytiques amenant une circulation normale au niveau de ces organes abaisseront la lactacidémie adrénalinique en rétablissant la néoglucogénèse à partir du lactique alors que les β lytiques l'augmentent.

= Le troisième et dernier facteur est l'abaissement de la PCO₂ par dissociation des bicarbonates. Il empêche le maintien du fonctionnement des cycles oxydatifs et l'utilisation du lactate dans le cycle tricarboxylique.

En somme, toutes les perturbations métaboliques enregistrées au cours des états de choc sont la conséquence, directe ou indirecte, de l'hyperactivité adrénosympathique en réponse à l'agression et de la libération des catécholamines qui en découle.

c) Mécanisme de l'action métabolique des catécholamines

SUTHERLAND et RALL 1960 ont décrit le mécanisme d'action des catécholamines sur la phosphorylation du glycogène. Elles activent la synthèse du 3'5' AMP qui, dans les tissus, met en jeu les réactions aboutissant à l'activation de la phosphorylase dont résulte une activation métabolique complexe laquelle débouche sur un accroissement considérable de la glycolyse. Celle-ci aboutit à la libération accrue d'acide lactique (Fig. 2). Mais le 3'5' AMP active également la lipase et se trouve donc aussi à l'origine de la lipolyse et de la libération des acides gras libres. Enfin, les catécholamines activeraient également la phosphofructokinase, autre façon d'activer la glycolyse (WILLIAMSON, 1965).

D- Synthèse physiopathogénique

Nous allons envisager comment les divers éléments rassemblés à l'étage métabolique peuvent commander l'irréversibilité du choc et s'exprimer à l'étage d'organisation des organes et systèmes (Fig. 3).

1 - Les structures métaboliques

LABORIT distingue parmi les cellules qui constituent les différents tissus trois types de structures métaboliques : A, B et C (1962-1965).

- Les structures A, les plus primitives, phylogénétiquement les plus anciennes, caractérisent des cellules possédant des processus oxydatifs peu abondants, donc pauvres en mitochondries, siège de ces processus. Elles assurent leur synthèse d'ATP, grâce à la glycolyse dans le cycle d'Embden-Meyerhoff. Elles possèdent par contre, une voie des pentoses développée. Enzymologiquement, elles sont pauvres en succinique deshydrogénase (enzyme du cycle tricarboxylique) riches en lactique deshydrogénase (enzyme de la glycolyse), en glucose 6 phosphate et 6 phospho-gluconate deshydrogénase (enzyme de la voie des pentoses). Fonctionnellement, elles sont souvent pourvues d'autorythmicité et sont peu sensibles à l'anoxie.

- Les structures B, au contraire ne paraissent pas posséder d'enzymes de la voie des pentoses, mais sont riches en mitochondries et possèdent donc des processus oxydatifs phosphorylants actifs. Elles sont très sensibles à l'anoxie. Leur activité fonctionnelle est étroitement soumise à la synthèse d'ATP, qui leur permet de fournir un travail important en réponse aux excitations du milieu.

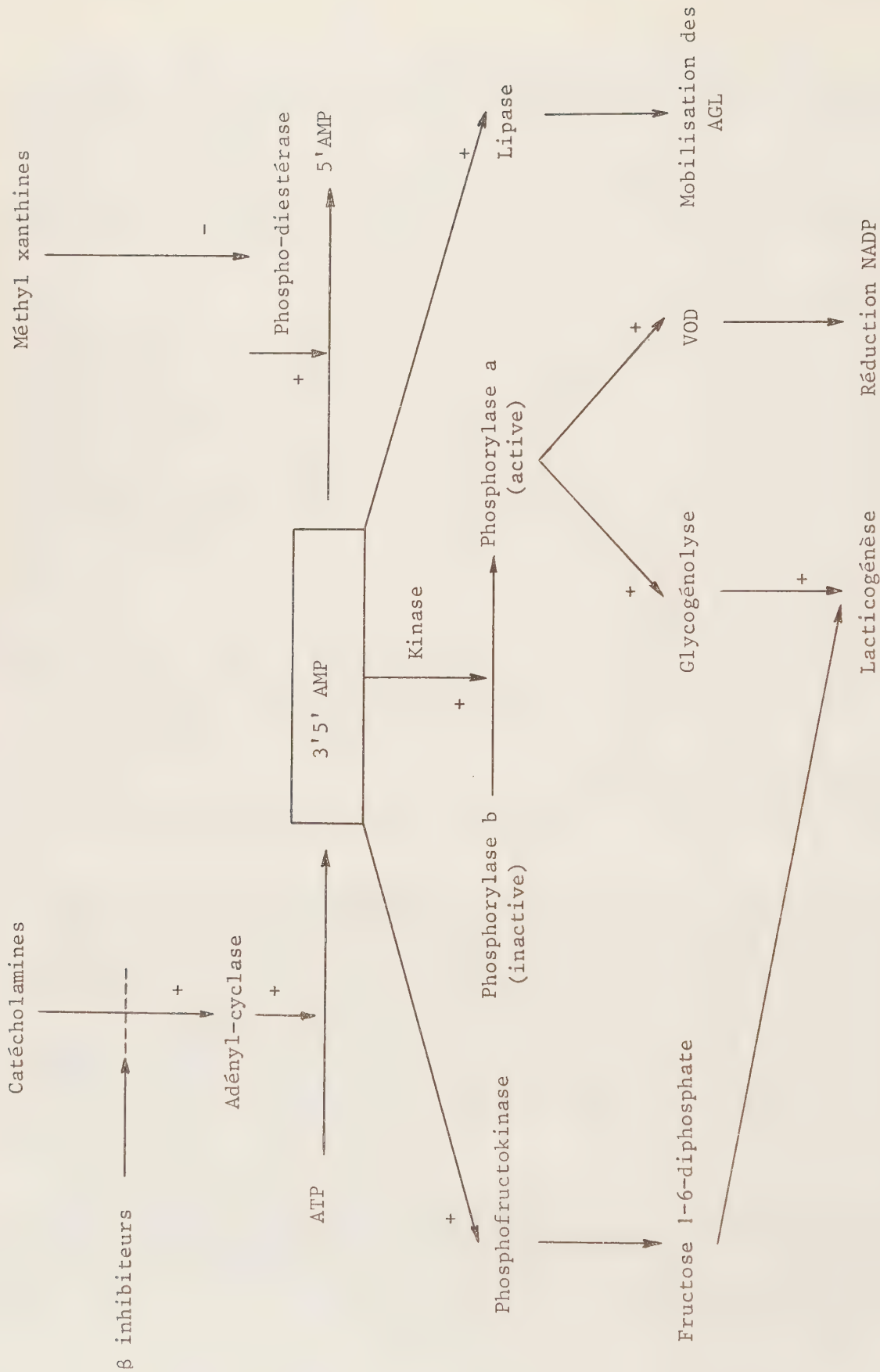
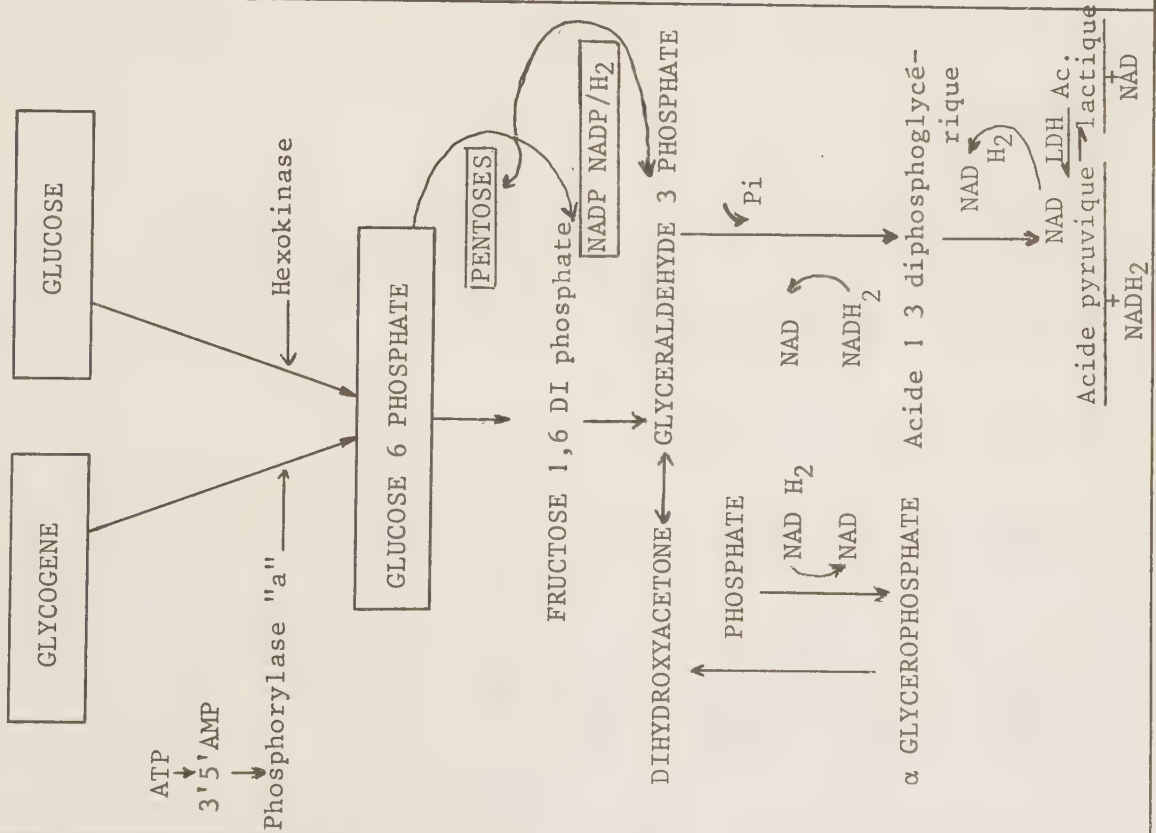
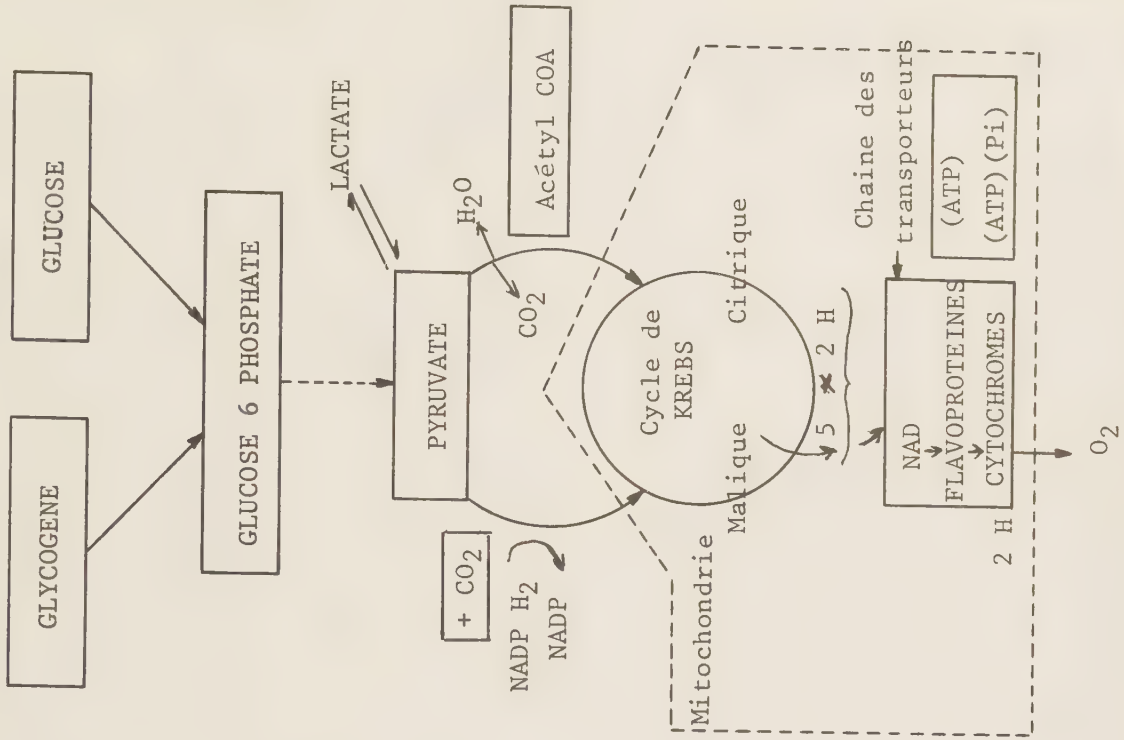


FIG. 2

STRUCTURE A



STRUCTURE B



- Les structures C enfin équilibrées, possèdent une voie des pentoses, un cycle d'Embden-Meyerhoff et un cycle de Krebs.

Les structures A sont orientées vers les réductions et les synthèses. Dans ce groupe, sont classées la névroglie, le pacemaker et le tissu de conduction du coeur, les tissus glandulaires, les cellules du système réticulo-endothélial, les cellules endothéliales des vaisseaux, les plaquettes sanguines.

Les structures B orientées vers les oxydations, libèrent travail et chaleur. Dans ce groupe, figurent la fibre myocardique, la majorité des neurones. Ces deux types de structure sont fréquemment associées fonctionnellement. C'est ainsi pour le neurone (structure B) et la névroglie (structure A), pour le pacemaker (structure A) et la fibre myocardique (structure B). Ils forment alors une entité métabolique et fonctionnelle si l'on admet que les structures A précèdent les structures B dans la philogénèse, ces dernières paraissent constituer un perfectionnement apporté aux précédentes, d'autant que le produit de dégradation des structures A, l'acide lactique, a constitué par la suite un substrat des structures B, capable en s'oxydant en pyruvique d'alimenter leur cycle tricarboxylique. Ainsi, la réaction d'équilibre gouvernée par la lactique (deshydrogénase) entre lactique et pyruvique va constituer le véritable pivot organique et aussi de la physio-pathologie.

2 - Rôle de l'hyperlactacidémie stable

Puisque la libération des catécholamines, activant la glycolyse à l'échelon métabolique, diminuant le débit hépato-rénal à l'échelon systémique est responsable de l'hyperlactacidémie et du maintien de celle-ci par le blocage de la néoglucogénèse à partir du lactique, quelles vont être les conséquences de cette hyperlactacidémie ?

a) Sur les structures A (glycolytiques).

A partir d'une certaine concentration de l'acide lactique dans les liquides extra-cellulaires (autour de 80 mg/100 ml) apparaissent en dehors de toute perturbation du pH (ce qu'il est facile de réaliser par une perfusion continue de lactate de Na) des altérations fonctionnelles que l'on rencontre généralement au cours des états de choc.

- L'agrégation intra-vasculaire de la micro-circulation.

+++++

Ce phénomène fut décrit pour la première fois par FARRHEUS (1921) sous le nom de "Rouleaux". Ce n'est qu'à partir de 1945 que KNISELY, STRATMAN et coll. décrivirent leur phénomène d'agrégation intra-vasculaire (Sludge) qu'ils considèrent comme différent du phénomène décrit par FARRHEUS et pour lequel ils nièrent l'importance capitale pour le premier, de l'accroissement des globulines plasmatiques. Pour ces auteurs, le processus est toujours pathologique alors que pour FARRHEUS NON, il aurait même certains avantages physiologiques. Les particules de volume plus important, formées par l'agrégation globulaire, sont transportées dans un plan plus axial, le courant plasmatique conservant une situation plus latérale. L'agrégation diminuerait donc, pour FARRHEUS, la viscosité relative du sang, faciliterait son transport. Il admet pourtant que dans les plus petits vaisseaux capillaires, elle augmente la résistance à l'écoulement et bloque la circulation par embourbement (sludge).

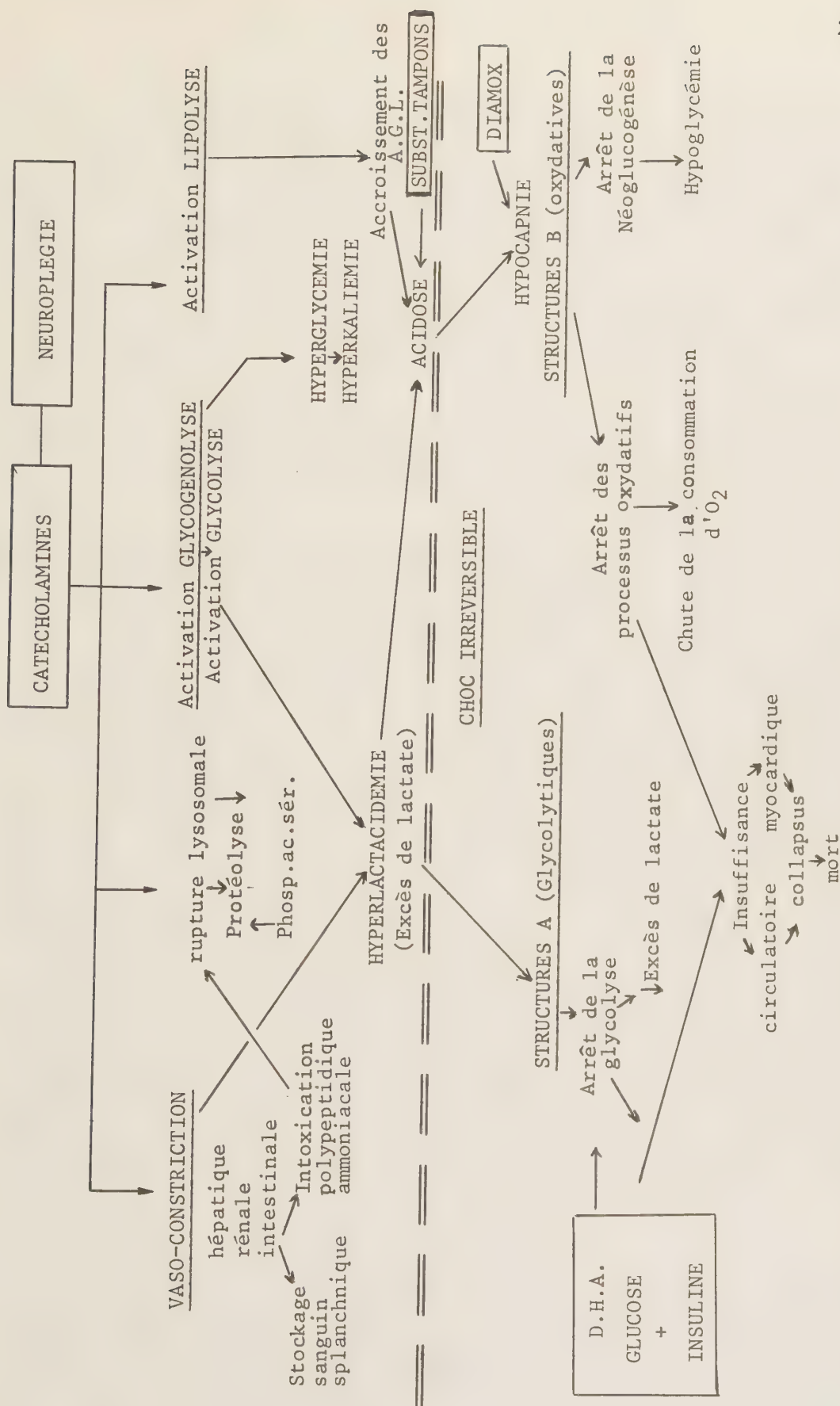


FIG. 4 - SCHEMA RESUMANT LA PATHOGENIE DU CHOC ET DE SON EVOLUTION -PROPOSITION DE THERAPEUTIQUES PATHOGENIQUES

On a dénombré de nombreux facteurs capables de provoquer le sludge.

- plasmatisques : hyperglobulinémie ou introduction dans le sang de macromolécules (dextran à haut poids moléculaire). (GELIN 1956).

- hémodynamiques : choc traumatique, hypotension, vasoconstriction adrénalinique.

- érythrocytaires : lésions globulaires fréquentes au cours des circulations extra-corporelles, transfusion de sang conservé.

- pariétaux : vasoconstriction artériolaire, contact avec de l'adrénaline, excitation sympathique.

L'expérimentation permet de constater que la plupart de ces facteurs pathogéniques du sludge provoquent l'apparition d'une hyperlactacidémie. Or le sludge dans ces divers cas apparaît pour une concentration d'acide lactique de 80 à 100 mg pour 100 ml.

Le mécanisme métabolique s'éclaircit. La réaction entre pyruvique et lactique, réaction d'équilibre, peut être inversée par l'accroissement du produit de la réaction, l'acide lactique. Il est possible que certains isozymes de la lactique déshydrogénase soient inhibés et la réaction qu'ils gouvernent également, par l'accumulation d'acide lactique. NADH 2 ne peut plus alors être oxydé et la glycolyse se trouve bloquée. Pour une structure A, la synthèse d'ATP est impossible. L'excrétion du sodium est interdite (CONWAY et MULLANEY, 1960, KERNAN 1963), et, dans ces conditions on conçoit qu'une structure cellulaire surtout glycolytique se trouve dépolarisée et s'oedématie : la cellule endothéliale des vaisseaux paraît bien appartenir à ce type métabolique. Elle est pauvre en mitochondries. Elle respire peu. Elle semble parfois douée de propriétés phagocytaires qui sont le fait des structures glycolytiques (KARNOVSKY 1962).

L'hyperlactacidémie peut jouer un rôle prédominant dans les mécanismes d'apparition du sludge, tant en provoquant la lésion métabolique endothéliale pariétale, qu'en agissant sur la polarisation membranaire de ces cellules, des leucocytes ou même des globules rouges, toutes structures glycolytiques. Ainsi, une molécule aussi proche de l'acide lactique que l'acide pyruvique ne doit pas pouvoir provoquer le sludge ce qui a été constaté expérimentalement. Il s'avère même capable, par son action oxydante de NADH 2, de s'opposer transitoirement à un sludge établi. Inversement, un agent comme l'alcool éthylique, réducteur de NAD doit, même en provoquant une hyperlactacidémie plus faible, provoquer le sludge, ce qui a été vérifié. Enfin, si des substances telles que la chlorpromazine et l'hydergine sont susceptibles d'empêcher le plus souvent l'apparition de sludge d'origine variée, du fait de leurs propriétés adrénolytiques, elles ne peuvent s'opposer au sludge provoqué par la perfusion de lactate de Na (LABORIT, ORNELLAS et WEBER 1966).

Il est important de dissocier dans ce phénomène plusieurs étapes.

La première est l'adhésion plaquettaire à la paroi capillaire. La cellule endothéliale des vaisseaux, que son ultra-structure et son équipement enzymatique fait classer parmi les structures A, est lésée par l'hyperlactacidémie. LABORIT, ANCLA de BRUX et coll. (1966) ont pu retrouver au niveau de l'aorte des lésions endothéliales identiques à celles provoquées par une simple injection d'adrénaline, en perfusant du lactate de Na de façon à maintenir la lactacidémie aux environs de 80 mg/100 ml ou encore, en provoquant une hyper-

Ainsi l'hyperlactacidémie adrénalinique par inhibition de la glycolyse peut-être à l'origine de l'inhibition du SRE et est capable de diminuer l'index phagocytaire (LABORIT, ORNELLAS et WEBER 1966).

L'hyperlactacidémie augmente par ailleurs la vitesse de sédimentation, sans doute par un facteur intermédiaire libéré dans le plasma et qui conditionne l'élévation et le maintien de la vitesse de sédimentation à une valeur élevée.

b) Sur les structures B (oxydatives)

- L'hypocapnie, à partir d'un certain taux, provoquera une hyperlactacidémie par inhibition des processus oxydatifs, interdira l'utilisation d'acide lactique libéré par l'activation de la glycolyse constante au cours du choc. L'activation de la glycolyse, au cours du choc, et l'hyperlactacidémie qui en résulte, vont, en déplaçant les cations des bicarbonates, abaisser la PCO₂ jusqu'à un taux incompatible avec un fonctionnement correct des processus oxydatifs. Il ne suffit donc pas de tamponner les métabolites acides (lactique et acides gras libres) libérés par l'action des catécholamines. L'une des sources les plus actives de CO₂ est celles des décarboxylations prenant naissance dans le cycle tricarboxylique. Le ralentissement fonctionnel de celui-ci sera le principal facteur du maintien de la PCO₂ effondrée, alors que son fonctionnement normal exige une PCO₂ normale. Au stade de l'irréversibilité, il y a inhibition de la glycolyse, conséquence de l'hyperlactacidémie. La chute de la lactacidémie ne s'accompagne pas d'une élévation de la pyruvicémie, mais bien d'une chute de cette valeur. Ainsi l'acide lactique paraît pouvoir encore s'oxyder en pyruvique, mais ce dernier ne paraît plus être synthétisé par la glycolyse.

3 - Les lysosomes et la théorie toxique

En 1955, Christian de DUVE et coll. décrivaient après ultra-centrifugation différentielle une fraction caractérisée par sa richesse en enzymes protéolytiques (hydrolases) travaillant à pH acide. Ces enzymes restent inactives tant que la fraction avec laquelle elles déposent, limitée par une membrane à une seule couche lipido-protéique, n'a pas été disloquée. Ils proposent d'appeler ces structures cellulaires, lysosomes. Ces lysosomes ont été bien étudiés au cours de la phagocytose. Après invagination du corps à phagocytiser à l'intérieur de la membrane cytoplasmique et constitution d'une vacuole qui l'englobe, le lysosome se rapproche de cette vacuole, entre en contact avec elle et y déverse son contenu enzymatique. Ces deux éléments combinés constituent le phagolysosome qui digère le corps phagocyté et en rejette les débris à l'extérieur de la cellule avec les enzymes protéolytiques. Le premier phénomène est dépendant de la glycolyse, le second de la voie des pentoses. L'accroissement des oxydations qui accompagne la seconde phase du phénomène phagocytaire permet d'admettre que cet accroissement permettait la peroxydation des lipides des membranes des lysosomes par l'intermédiaire de la formation accrue d'H₂O₂ (IYER, ISLAM et QUASTEL 1961) et les rendait perméables aux enzymes protéolytiques qu'ils contiennent. Celles-ci, répandues dans le cytoplasme, ont alors un rôle digestif et destructurant à l'égard des protéines. De nombreux auteurs ont constaté que les agents anti-oxydants étaient capables de stabiliser la membrane des lysosomes et de la protéger soit de la perméabilisation oxydative, soit de la rupture au cours des agressions variées. Parmi ces agents, on retiendra le tocophérol (vitamine E) et l'ubiquinone, de même que la chlorpromazine, la promazine, le phénergan et la nupercaïne.

Au cours du choc hémorragique, les deux activités, phagocytaire et anti-toxique, du SRE sont mises à l'épreuve. On a pu d'ailleurs mettre en évidence indirectement une rupture des lysosomes au cours de ce syndrome. Les lésions cytoplasmiques qui résultent de la libération des enzymes protéolytiques lysosomales permettent une libération d'enzymes cytoplasmiques telles que les transaminases. La rupture des parois du lysosome permet la diffusion dans le sérum au cours du choc hémorragique d'activités enzymatiques proprement lysosomales, comme la phosphatase acide, dont l'activité s'élève dans le sérum au cours du choc hémorragique (LABORIT, BARON et WEBER 1967). La simple réaction adrénérurgique du choc est suffisante à provoquer une labilisation de la paroi lysosomale. Or, beaucoup d'auteurs pensent que l'accroissement de l'activité oxydative, qui aboutit à une formation endocellulaire accrue de H_2O_2 , doit être incriminée dans la peroxydation des membranes lipidoprotéiques lysosomales et, par conséquent, dans leur perméabilisation. Dans ce cas, l'activation par l'adrénaline de la voie des pentoses sur une structure A, des processus oxydatifs pour une structure B, pourrait être le principal facteur de la lyse membranaire lysosomale et de la protéolyse qui en résulte. Ceci renforce l'intérêt des adrénolytiques, surtout lorsque, comme la chlorpromazine, ils augmentent la résistance de la membrane lysosomale, et atténuent l'action des catécholamines vasoconstrictives favorisant l'anoxie hépato-splanchnique. D'autre part, ce n'est pas tant par l'augmentation des processus oxydatifs que l'adrénaline interviendrait sur la formation d' H_2O_2 et la lyse des parois lysosomales que par son amino-oxydation qui sous l'action de la mono-amine-oxydase, aboutit à la formation d' H_2O_2 et de NH_3 . L'action des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase pourrait conférer indirectement une protection lysosomale.

4 - Rôle du tissu conjonctif et des hormones cellulaires.

Entre liquides circulants, sang et lymphes et les cellules parenchymateuses, les échanges s'effectuent le plus souvent par l'intermédiaire d'une formation complexe : le tissu conjonctif ; constitué de cellules, fibroblastes et mastocytes, baignant dans une substance fondamentale au sein de laquelle se distinguent des fibres de collagène et élastiques. La substance fondamentale est constituée essentiellement de mucopolysaccharides, d'hétéropolysaccharides neutres et de glyco-protéines, mais contient aussi des éléments venus du sang : eau, enzymes, sels minéraux, albumine, globulines, vitamines, hormones. Les mucopolysaccharides résultent de l'activité métabolique du fibroblaste qui réalise la synthèse de l'hexose-amine et de l'acide glycuronique. Un de leurs rôles prépondérant est de maintenir une ambiance fortement chargée négativement autour des cellules parenchymateuses.

Quant au mastocyte, il renferme une quantité importante d'héparine et deux amines : l'histamine et la sérotonine. Toute agression et en particulier toute substance chargée positivement provoquent "l'explosion" du mastocyte, qui libère ses granules dans la substance fondamentale. L'héparine chargée négativement se combine aux charges positives étrangères pour former des complexes qui seront absorbés et digérés par les fibroblastes. La sérotonine et l'histamine, décomplexées d'avec l'héparine agissent alors pour leur propre compte sur le système artériolo-capillaire (HIGGIN-BOTHAM, 1959).

Enfin, participant encore aux phénomènes vasomoteurs locaux, il faut mentionner des polypeptides à faible poids moléculaire : la kallidine (décapeptide) et la bradykinine (nonapeptide). Ces kinines sont libérées à partir d'un précurseur, kallidinogène ou bradykinogène, qui sont des alpha 2 globulines du plasma. Pour cela, une substance, la kallikréine, enzyme fibrinolytique, agit sur ces globulines. Sa source est aussi plasmatique. Elle semble dériver d'un précurseur, le kallikreinogène (SCHACHTER 1960). Ces kinines sont hypotensives et algogènes. ROCHA et SILVA (1963) pensent que les catécholamines, in vivo, seraient susceptibles d'activer les protéases et pourraient être à l'origine d'un processus libérateur de bradykinine ou d'autres peptides actives, facteurs elles-mêmes de vaso-dilatation capillaire et de rupture des mastocytes. Cette opinion confirme celle du rôle des catécholamines dans la formation accrue cellulaire du H 2 O 2, facteur de lipoperoxydation membranaire et de lyse des lysosomes. DE OLIVEIRA et ROTSCHILD (1968) ont constaté sur le mésentère du rat que les catécholamines provoquent la dégranulation des mastocytes.

5 - Evolution oscillante des phénomènes capillaro-conjonctifs post-agressifs

Quel que soit le type d'agression dont il est le siège, le tissu conjonctif aura d'abord à assurer le nettoyage du matériel détruit ou de l'agent exogène qui l'a envahi. Le phénomène capillaire sera le plus précoce et l'hyperperméabilité qui l'accompagne sera rapidement suivie de la phagocytose, de l'envahissement conjonctif par des charges positives, de la rupture des lysosomes, tous processus "pro-oxydants". Il est donc logique de parler d'une "phase initiale oxydante".

A la phase oxydante succèdera une phase réductrice dominée par l'action locale des glucocorticoïdes, corticoïdes réducteurs. Ils s'opposeront à l'œdème : ils favoriseront la réduction des groupes S H, rétablissant l'imperméabilité sélective des membranes cellulaires granulaires et lysosomales. On a pensé à un mécanisme de leur action sur le fibroblaste, permettant de comprendre l'activation qu'ils provoquent, non sur la sécrétion mais sur le turn over des mucopolysaccharides et du collagène.

Cette phase sera suivie d'une nouvelle phase oxydante, d'intensité atténuée à l'état physiologique, aboutissant à la synthèse des mucopolysaccharides par l'activation de la voie de l'acide uronique et de celle des pentoses. Cette troisième phase reconstructive permettra la cicatrisation et la reconstruction.

D - LES MANIFESTATIONS SANGUINES DE LA MALADIE POST-AGRESSIVE

Avant d'entrer dans le détail des manifestations thrombo-hémorragiques de la maladie post-agressive, il paraît souhaitable dans un bref rappel de l'hémostase de souligner la notion de réaction en chaînes et de ce fait l'importance du temps endothélio-plaquettaire.

L'étude de l'hémostase pré-opératoire a toujours été menée dans un but de prévention de l'hémorragie et non de la thrombose. Elle a donc été orientée vers la recherche d'un état pré-existant d'hypo-coagulabilité et non d'hypercoagulabilité.

Chronologiquement, le premier risque se résume à l'hémorragie per-opératoire, la thrombose n'étant qu'une éventualité semble-t-il retardée. Le risque thrombo-embolique sous-estimé jusqu'alors, est sûrement plus important que le risque hémorragique dû à un trouble de l'hémostase, à tel point que certains chirurgiens comme KAKKAR préfèrent "héparer" leurs malades avant toute intervention.

L'hémostase se définit par l'ensemble des mécanismes qui assurent le maintien du sang dans le lit vasculaire. Mais elle est assurée dans deux circonstances différentes. A l'état physiologique parce que les deux impératifs, intégrité des parois vasculaires et sang circulant fluide sont respectés. A l'état pathologique quand l'organisme doit recourir à des facteurs correcteurs, contenant ou contenu étant soumis à une altération. Ainsi si une brèche vasculaire apparaît, l'organisme va essayer de la colmater : s'il existe un caillot, il va le lyser, ceci grâce à la participation d'une fonction de coagulation et d'une fonction de lyse. Pour ne pas dissocier ces deux fonctions essentielles nous pouvons schématiser ces phénomènes sur une roue, qui dès qu'elle subit une impulsion accomplit un tour jusqu'au retour à la position d'équilibre (fig. 5) ou par la balance de la fonction coagulo-lytique imaginée par RABY (fig. 5 bis).

Deux notions doivent être mises en relief :

- des réactions en chaînes se produisent inexorablement, même si elles ne sont pas perceptibles,

- l'hémostase peut être "entraînée" à n'importe quel stade

. L'hémostase connaît trois temps :

1°/ temps pariétal

2°/ temps plasmatique, de coagulation proprement dite,

3°/ temps thrombo-dynamique, de construction et de destruction du caillot

Les trois temps de l'hémostase

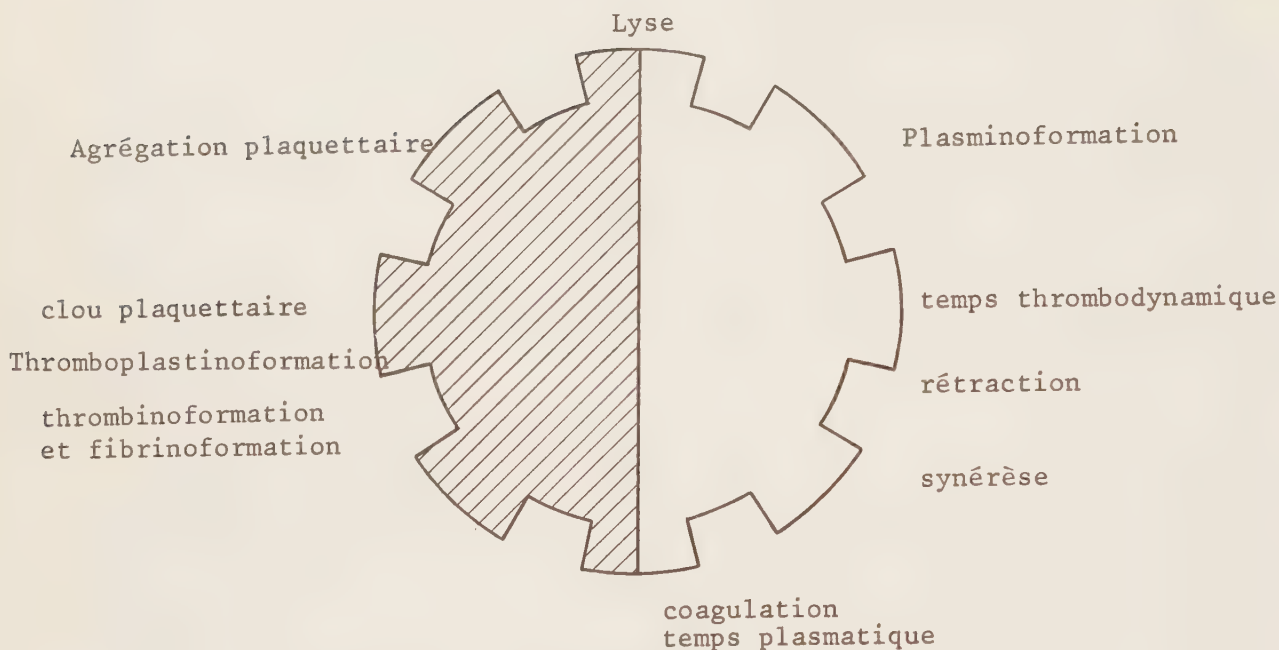


FIG. 5

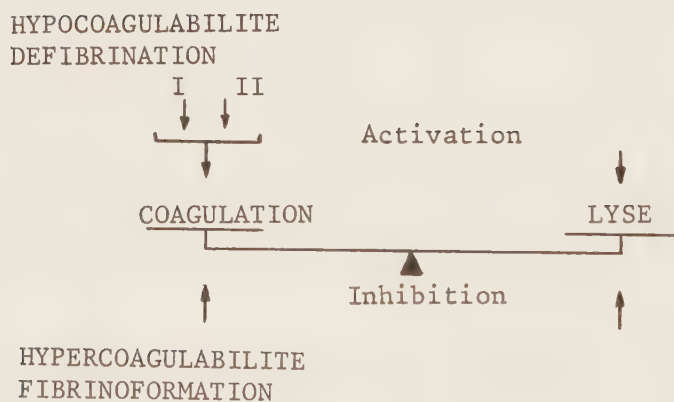


FIG. 5 bis - Fonction coagulo-lytique d'après RABY

- Pour la coagulation, la résultante de l'activation est la thrombine produite par l'interaction de deux systèmes enzymatiques : la thromboplastinoformation (I) et la thrombinoformation (II) : l'inhibition est représentée par les antithrombines.
- Pour le système lytique, la résultante de l'activation est la plasmine : l'inhibition se situe à ce niveau (antiplasmines) et aux stades précurseurs de l'activation du plasminogène.

Le mécanisme hémostatique ne comprend pas seulement les processus nécessaires à l'arrêt d'un saignement traumatique, mais aussi les processus assurant l'intégrité vasculaire normale, c'est-à-dire la réparation continue. Les principaux facteurs participant au mécanisme hémostatique ne sont pas nombreux, mais chacun d'eux consiste en un mécanisme complexe. Les principaux facteurs sont : les vaisseaux, les plaquettes, le plasma.

Le rôle des vaisseaux, à l'état physiologique, est de conduire le sang à travers le corps, en évitant la fuite de corpuscules, les érythrocytes surtout, vers les tissus.

Après un traumatisme, on pense qu'ils réagissent de façon à assurer une hémostase rapide. Ce dernier rôle implique plusieurs facteurs.

- des facteurs hémodynamiques, tels que la vaso-constriction des vaisseaux coupés et la dilatation des ramifications proximales afin d'abaisser la pression sanguine à l'endroit lésé, ce qui nécessite l'intervention de facteurs nerveux et humoraux,
- l'adhésion des plaquettes doit être possible au niveau de la paroi des vaisseaux et participe aussi à la formation du clou hémostatique : ceci implique aussi l'intervention des fibres de collagène et d'autres structures sous-endothéliales,
- le mécanisme extrinsèque de coagulation sanguine doit être activé, vraisemblablement grâce à la libération de substances thromboplastiniques à partir des cellules endommagées de la paroi des vaisseaux et des tissus avoisinants.

Quant à la réparation continue indispensable à cause de l'usure de l'arbre vasculaire, interviennent sans doute, le propre métabolisme des vaisseaux et le rôle de la vitamine C mais aussi et surtout les plaquettes.

I - Le temps pariétal ou hémostase primaire

Il est aussi appelé "vasculaire" et "endothélioplaquettaire". En effet, contre une modification importante de l'intégrité de la paroi vasculaire, l'organisme va réagir par deux vagues successives de vaso-constriction (réflexe puis hormonale).

Les plaquettes sanguines occupent une position centrale dans l'hémostase.

- Elles participent à la réparation continue des vaisseaux. L'état des vaisseaux et l'hémodynamique vasculaire, notamment la turbulence influencent la fonction plaquettaire. Il a été montré que les plaquettes adhèrent aux interstices des cellules endothéliales et qu'elles peuvent se trouver à l'intérieur des cellules endothéliales probablement ainsi phagocytées. Le véritable mécanisme de l'effet nutritif des plaquettes sur l'endothélium reste inconnu. La plaquette doit être fonctionnellement normale pour exercer cet effet, lequel disparaît durant la conservation : les extraits plaquettaires ne sauraient remplacer les plaquettes fraîches.

- Dans l'hémostase traumatique, elles constituent le premier obstacle mécanique à la perte de sang, avec le clou plaquettaire.

- Elles sont nécessaires à la coagulation intrinsèque en fournissant le facteur 3 plaquettaire et elles contiennent aussi le facteur 4, probablement important à la fois pour l'agrégation et la coagulation.

- Enfin, elles sont nécessaires à la rétraction du caillot, et contiennent des substances vaso-actives, telles que la sérotonine, ainsi que des facteurs augmentant la perméabilité.

Dès 1880, le rôle essentiel des plaquettes dans le saignement traumatique avait été mis en évidence par la construction du clou plaquettaire qui est le premier événement survenant dans les petits vaisseaux. La microscopie électronique a même révélé que le clou plaquettaire se constitue à l'extérieur des vaisseaux sectionnés, et non à l'intérieur. La formation de l'agrégat plaquettaire débute dans les toutes premières secondes après la lésion, et, au début, cet agrégat est perméable au sang. Au bout de quelques secondes, le clou plaquettaire est devenu imperméable.

On attribue quatre étapes à ce développement :

- 1'adhésion,
- la libération,
- l'agrégation réversible,
- l'agrégation irréversible ou métamorphose visqueuse.

1- l'adhésion

Le rôle de substrat a été attribué, pour l'adhésion, aux fibres de collagène dénudées. ROSKAM de LIEGE et son équipe ont pu montrer en suspendant des fibrilles de collagène dans un plasma riche en plaquettes, que les plaquettes y adhèrent comme des perles sur un fil. Le mécanisme de cette adhésion n'est pas élucidé. On sait cependant que le calcium n'est pas nécessaire, et que ce phénomène peut être inhibé par le changement de structure des fibrilles de collagène, par exemple, le blocage des groupes ϵ - aminés de la lysine. Les recherches d'HOVIG révélèrent le changement morphologique des plaquettes durant l'adhésion au collagène. En microscopie électronique, on peut reconnaître l'aspect normal d'une plaquette avec les mitochondries, les différents granules de densité et de taille variables, les grains de glycogène, le système de micro-tubules, et la membrane plaquettaire d'aspect plucheux à sa surface. Lorsque les plaquettes adhèrent aux fibres de collagène, leur morphologie change. Les granules disparaissent presque complètement alors que les mitochondries demeurent, et que la membrane plaquettaire semble intacte. M. ZUCKER et HOVIG ont montré, simultanément, en 1962-1963, que des extraits de tissu conjonctif ou de tendons amènent une importante agrégation des plaquettes quand ils sont ajoutés à un plasma riche en plaquettes. HOVIG à partir d'expériences in vitro, prouve que cette agrégation est causée par la libération d'ADP des plaquettes qui adhèrent aux fibres de collagène. Les données de la microscopie électronique sont en accord avec les constatations biochimiques puisque l'altération de la morphologie plaquettaire est concomitante de la libération. L'effet agrégant du collagène est donc secondaire et non primaire.

2- L'extrusion ou libération

GRETTE avait trouvé, deux ans auparavant, en stimulant des plaquettes avec de la thrombine, qu'une série de composés incluant les adénine nucléotides étaient libérés des plaquettes. Il appela ce processus la réaction de "libération plaquettaire" et montra que ce phénomène se déroule en deux étapes :

- une phase d'induction indépendante du calcium
- une phase d'extrusion dépendante du calcium.

1°/ Sa mise en évidence

L'exploration ultérieure de cette libération fut dominée par les travaux d'HOLMSEN. La technique avec traceur montra que les adénine nucléotides, dont fait partie l'ADP se trouvent en "pools" dans les plaquettes. Comparant les différents nucléotides à l'intérieur des plaquettes et dans le milieu environnant, avant et après la stimulation par le collagène, il trouva que seulement un pool de nucléotides était libéré. Ce compartiment n'incorporait pas le P 32 dans les expériences d'incubation et fut, ainsi, considéré comme métaboliquement inactif.

HOLMSEN et DAY combinèrent les recherches biochimiques avec le fractionnement sub-cellulaire et la microscopie électronique. Ils purent, ainsi localiser à l'intérieur des plaquettes, les différents pools ou compartiments d'adénine nucléotides et d'autres composés. Il apparut que l'ADP métaboliquement inactif, est stocké dans les prétendus corps denses où l'on trouve la sérotonine. Stimulés par le collagène ou d'autres inducteurs de la libération, ces corps denses libèrent de suite leur contenu à l'extérieur de la plaquette. On peut donc considérer la plaquette comme une cellule sécrétoire, mettant en réserve certains produits qui ne participent pas à sa vie quotidienne, mais pouvant les décharger, dès que le mécanisme de la libération est stimulé.

2°/ Son mécanisme

Selon HOLMSEN, la proportion entre les différents nucléotides à l'intérieur des granules est la même que celle trouvée après libération du contenu dans le milieu ambiant. Les grandes différences dans la taille moléculaire, ainsi que d'autres propriétés, rendent improbable la lyse des granules à l'intérieur de la plaquette et la diffusion ultérieure de leur contenu à travers la membrane. Si ce processus existait, on ne devrait pas trouver, après diffusion, la même proportion de substances en raison de leur capacité de diffusion différente. On conçoit donc la libération comme une exocytose (l'inverse de la phagocytose). Après stimulation, les granules se déplacent vers la membrane plaquettaire et la membrane granulaire se fond avec la membrane plaquettaire, formant ainsi une ouverture qui libère le contenu des granules dans le milieu extérieur. fig.6- Ce même processus peut aussi avoir lieu dans les tubules du système connecteur de surface -fig.7-

La réaction de libération pourrait être subdivisée en trois étapes différentes

- La première ou phase d'induction qui comprend l'effet de l'inducteur sur la membrane plaquettaire, probablement par stimulation d'un site récepteur.
- L'AMP cyclique et l'adényl-cyclase semblent impliqués dans la phase de transmission intracellulaire. On ignore encore le mécanisme des mouvements des granules vers le site d'extrusion et les mécanismes de fusion des membranes.
- La thrombosthénine, protéine contractile des plaquettes aurait un rôle dans la phase d'extrusion. La figure n° 8 montre que des drogues pharmacologiques peuvent inhiber, à différents niveaux, ces trois étapes successives.

Les diverses étapes de la "libération"

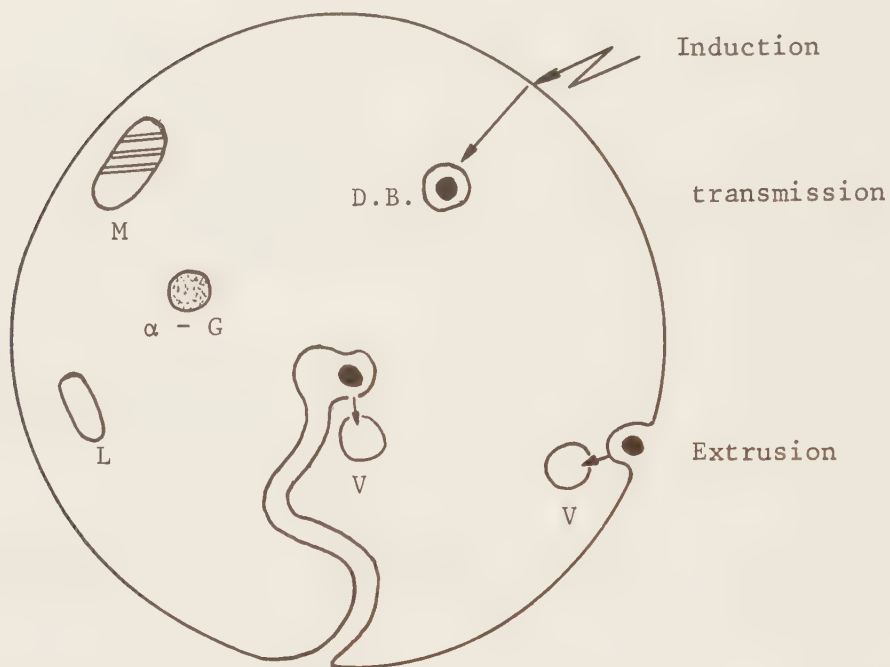


FIG. 6 - D.B. = corps dense ; M = mitochondrie ; L = lysosome ; α G = granule α
V = vésicule

Mécanismes de l'extrusion

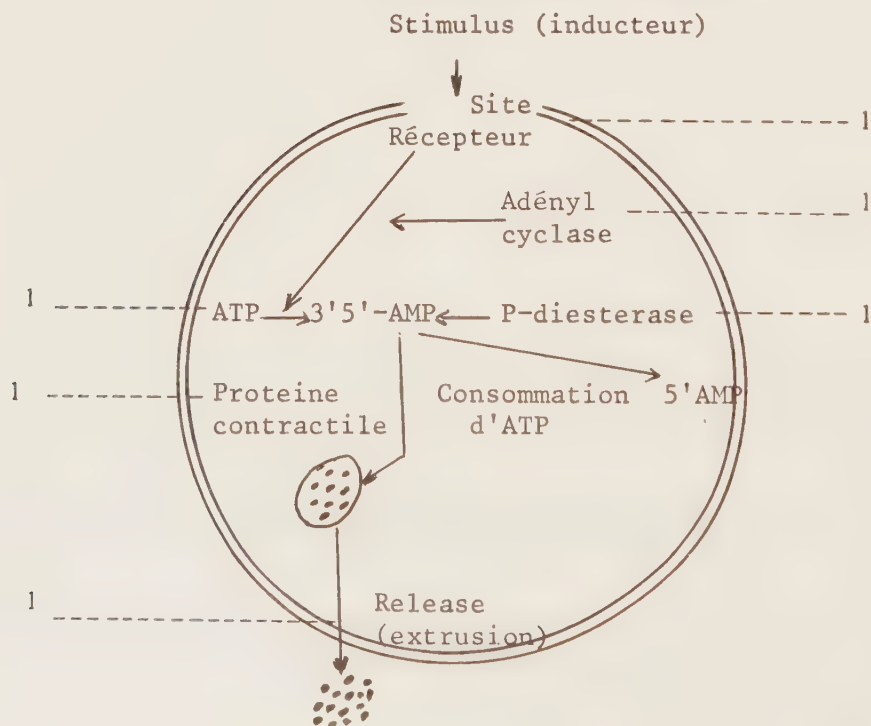
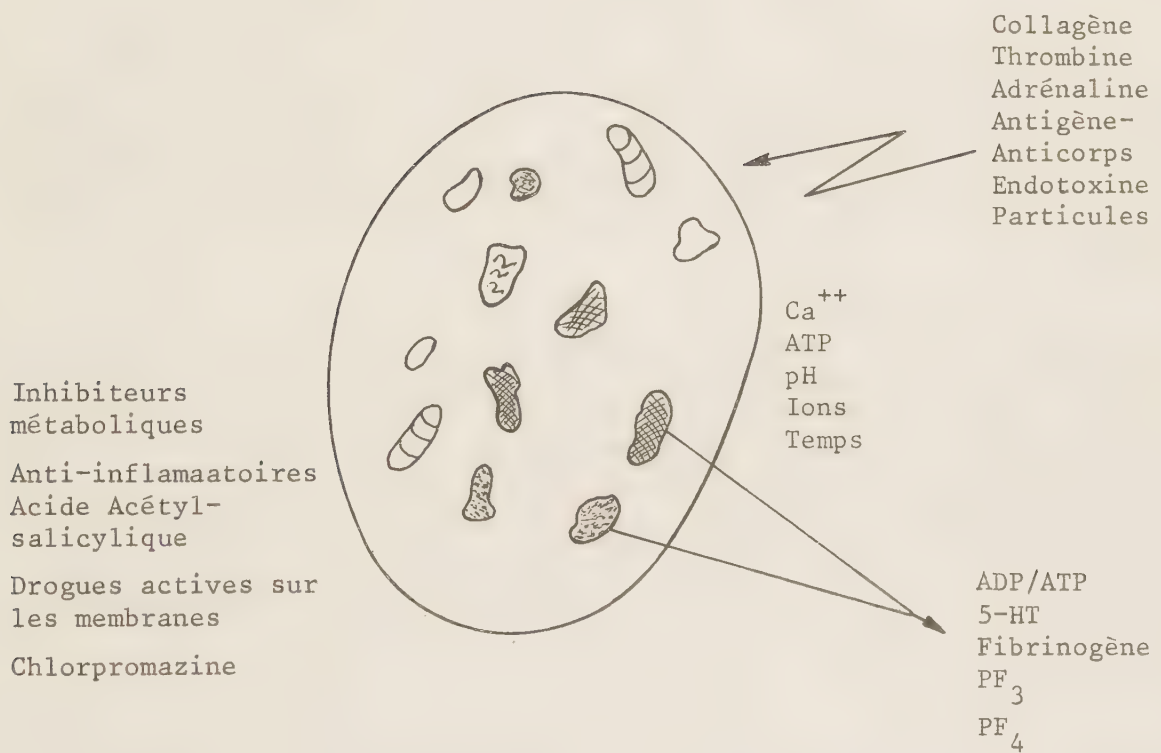


FIG. 7

FIG. 8 - Inducteurs et inhibiteurs du "Release"



3° / Son importance

La réaction de libération est d'une importance capitale pour la formation du clou plaquettaire puisqu'elle produit l'A.D.P. nécessaire à l'agrégation des plaquettes amenées par le courant sanguin. Les dernières recherches ont apporté de nombreux détails concernant, d'une part, les inducteurs et les différents composés libérés et, d'autre part, les inhibiteurs qui présentent un grand intérêt potentiel dans la thérapeutique de la thrombose. La figure n° 8 illustre certaines de ces découvertes. Ainsi, la réaction de libération peut être induite par une série de particules et de composés comme le collagène, la thrombine, l'adrénaline, l'endotoxine, etc...

Une libération optimale nécessite plusieurs conditions : la présence de calcium ionisé, un métabolisme énergétique intact, un pH, une température et un milieu ionique convenables. Les co-facteurs plasmatiques sont aussi importants mais n'ont pas fait l'objet de recherches détaillées. Parmi les composés libérés, avec la sérotonine et l'ADP, le fibrinogène, les facteurs 3 et 4 plaquettaires sont les plus intéressants parce qu'ils peuvent tous intervenir dans la progression ultérieure du processus hémostatique. Plusieurs inhibiteurs de la réaction de libération sont déjà connus : inhibiteurs métaboliques, inhibiteurs des groupements - SH, acide acétyl-salicylique et drogues actives sur les membranes cellulaires telles que la chlorpromazine et d'autres tranquillisants.

3 - L'agrégation réversible

La troisième étape dans la formation du caillot plaquettaire est l'agrégation réversible. HELLEM en 1960 découvrit un facteur dans les érythrocytes (facteur R) responsable de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes. Ce facteur fut ensuite isolé et identifié par GAARDER et coll., comme l'adénosine disphosphate. HELLEM montra aussi que le calcium ionisé est nécessaire à l'agrégation induite par l'ADP, et plus tard, que des co-facteurs plasmatiques tels le fibrinogène, le sont aussi. L'agrégation est, enfin, dépendante du pH, de la température et d'un métabolisme plaquettaire énergétique intact.

Son mécanisme

En dépit du grand nombre d'investigations effectuées pour expliquer le rôle de l'ADP dans l'agrégation plaquettaire, aucune théorie ne fait encore l'unité.

- Les premières hypothèses supposaient la liaison de l'ADP à la membrane plaquettaire, ces molécules assurant la réunion des plaquettes par des ponts calciques.
- D'autres auteurs ont supposé que l'ADP est une substance aggrégante modifiant la membrane plaquettaire, ce qui facilite l'agrégation : cette notion est plus en rapport avec la nécessité d'un métabolisme énergétique fonctionnel.
- D'autres théories impliquent un effet inhibiteur de l'ADP sur l'ecto-ATP-ase, que l'on suppose nécessaire, pour maintenir la plaquette dans un état de non-adhésivité. Cette Ecto-ATP ase pourrait représenter la protéine contractile plaquettaire ou thrombosthénine, dont la présence a été aussi démontrée dans la membrane.

FIG. 9 - MECANISME DE L'HEMOSTASE

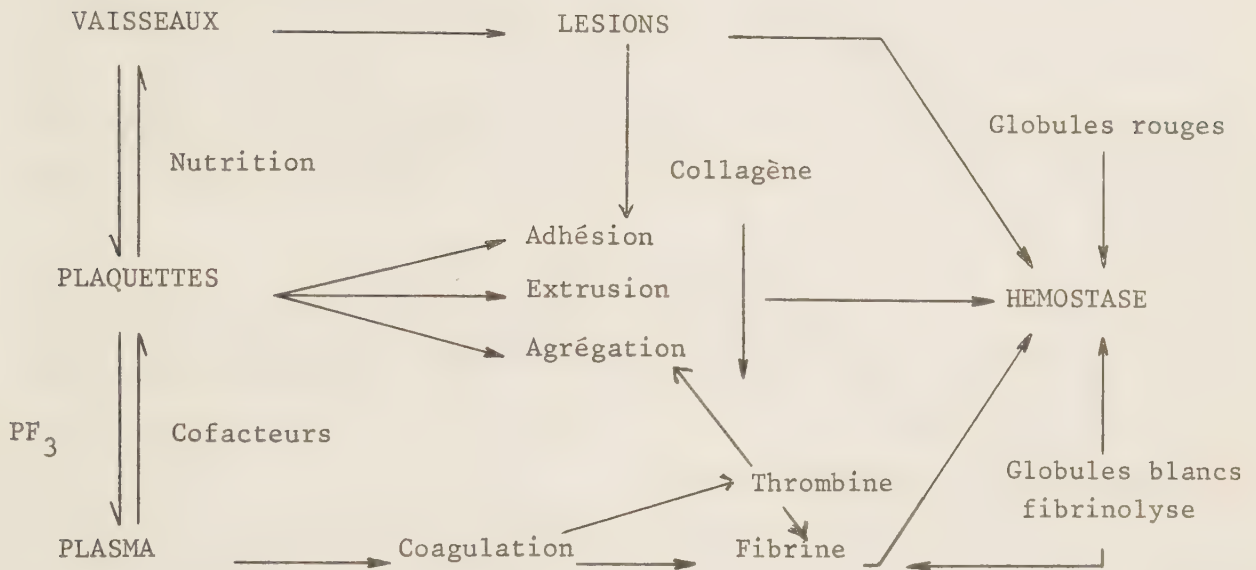
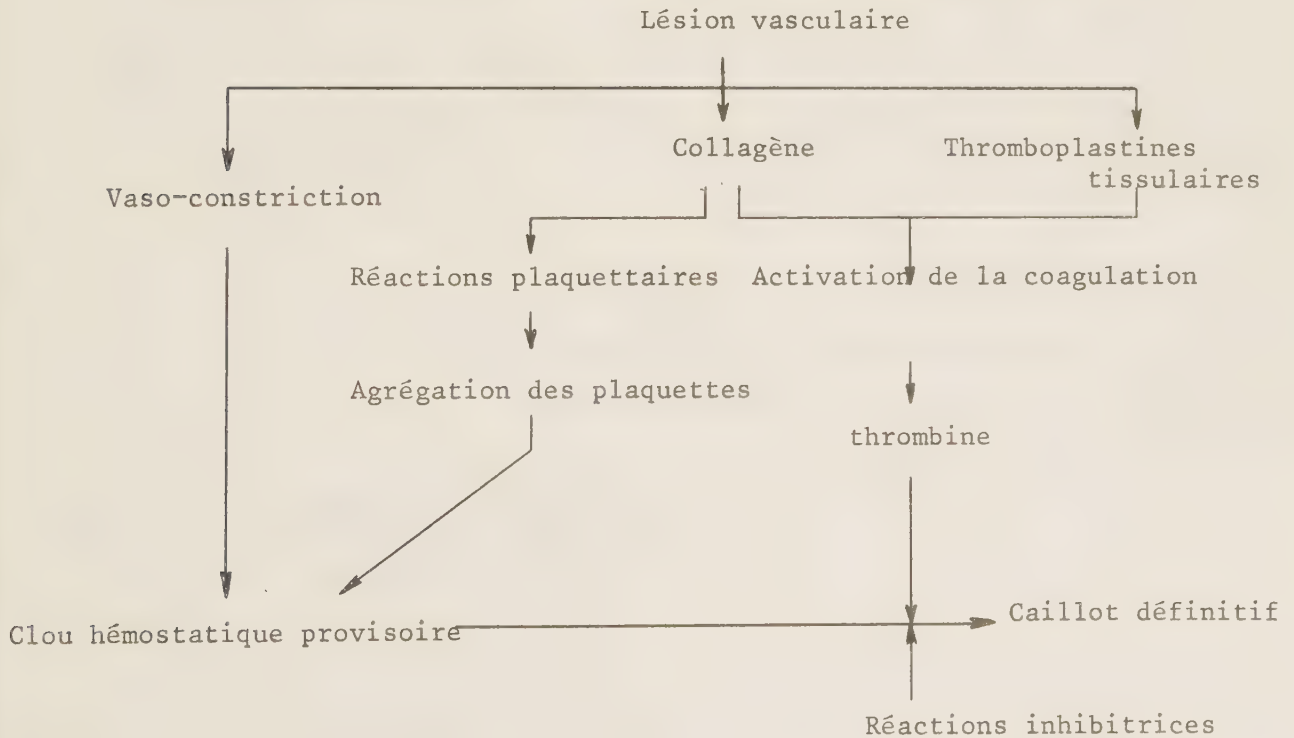


FIG. 10 - SEQUENCES NORMALES DE L'HEMOSTASE D'APRES D.DEYKIN



- Une autre hypothèse suggère que l'ADP cause des changements de conformation dans cette protéine, amenant une réduction de la charge négative, et, ainsi, l'agrégation. Il se peut que la partie "actin-like" de cette protéine, située dans une plaquette, forme un complexe avec la partie "myosin-like" d'une autre plaquette.

- On a enfin suggéré que le matériel mucopolysaccharide acide de la membrane plaquettaire, démontré en microscopie électronique sur une coloration au rouge de ruthénium, forme des ponts sucre à sucre entre les plaquettes à la suite de la stimulation par l'ADP.

La réponse à ces problèmes nécessite d'autres recherches.

Le plasma et, plus encore, les globules blancs, contiennent des enzymes dégradant l'ADP (ADPases). On connaît un ensemble de composés inhibant l'agrégation à l'ADP, par exemple, les dérivés pyrimido-pyrimidines, qui sont donc des drogues à potentialité antithrombotique.

4 - L'agrégation irréversible

Dans la quatrième étape, l'agrégation irréversible, le mécanisme de coagulation intervient puisqu'il est généralement admis que la thrombine est à l'origine de la transformation de l'agrégation réversible en irréversible. La thrombine est un puissant stimulant de la libération et produit des changements importants dans la morphologie des plaquettes, similaires à ceux vus lors de la libération induite par le collagène. Un grand nombre de pseudopodes se développent et s'entremêlent les uns aux autres pour former un réseau dur et résistant, faisant du clou plaquettaire une solide barrière contre la perte de sang. Des recherches indiquent que la thrombine, nécessaire à ce changement, autrefois appelé métamorphose visqueuse, provient des facteurs de coagulation absorbés à la surface des plaquettes. Lors de la libération primaire induite par le collagène, et pendant les phases ultérieures, le facteur 3 plaquettaire est rendu disponible pour la coagulation intrinsèque conduisant à l'élaboration de thrombine.

II - Le temps plasmatique

Le schéma de MORAWITZ en précise parfaitement les étapes :

- thromboplastinoformation ou temps préparatoire
- thrombinoformation
- fibrinoformation ou phase explosive

1°/Thromboplastinoformation
2°/ Thrombinoformation
3°/ Fibrinoformation

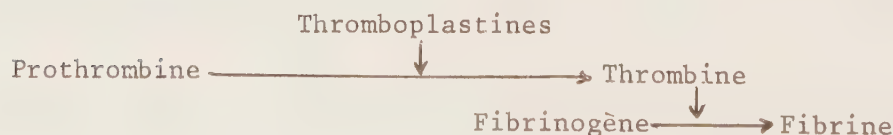


FIG. 11

1°/ La thromboplastinoformation

La formation de thromboplastines actives qui marque l'achèvement de cette étape, peut s'obtenir à partir de deux systèmes, l'un plasmatique dit endogène, l'autre tissulaire dit exogène. Il faut souligner que les thromboplastines tissulaires ne nécessitent pas une activation aussi longue que les thromboplastines plasmatiques. Mises en présence d'un plasma et associées au Ca^{++} , elles le coagulent en quelques secondes réalisant ainsi un temps de Quick.

LA THROMBOPLASTINOFORMATION

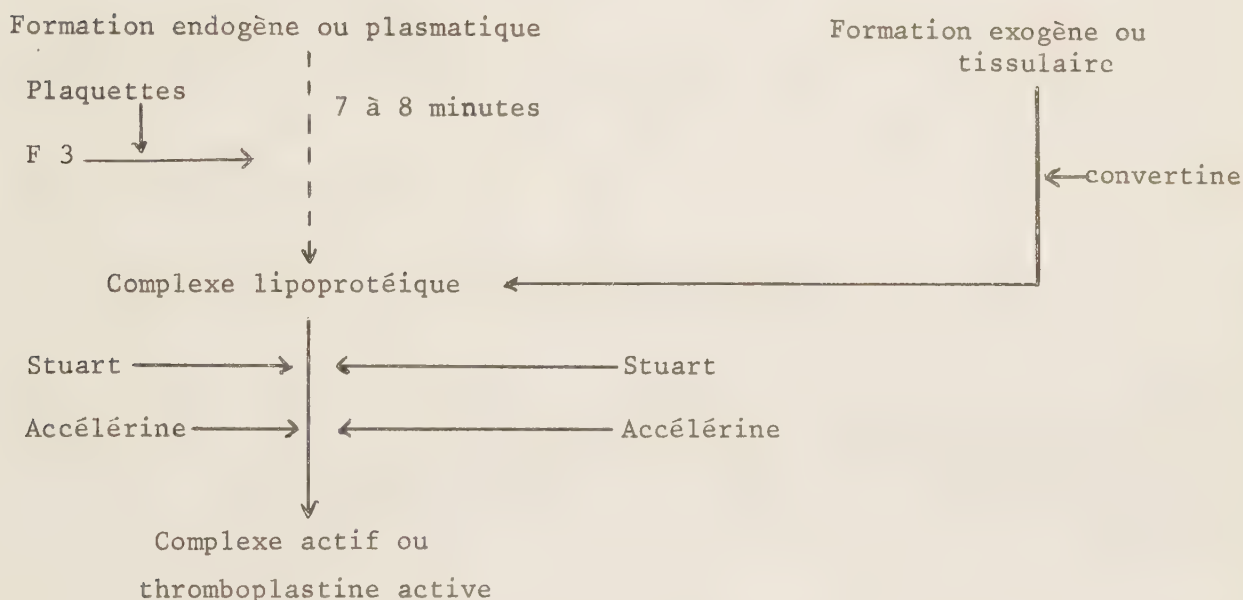


FIG. 12

En effet, la thromboplastinoformation intrinsèque nécessite une série de réactions consignées sur la figure suivante :

THROMBOPLASTINOFORMATION INTRINSEQUE

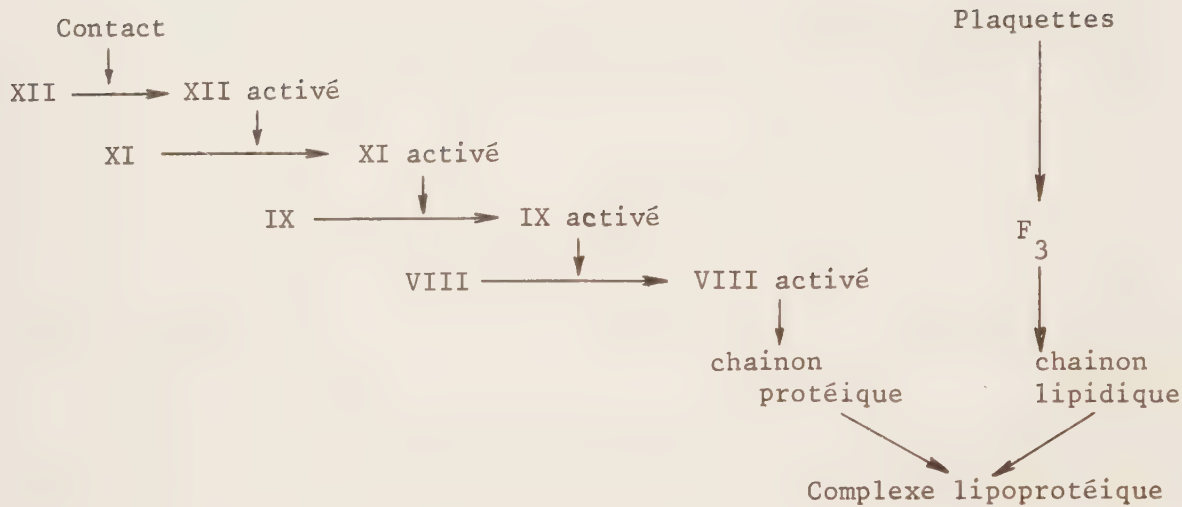


FIG. 13

2° / La Thrombinoformation

Résumée à sa réaction principale, la thrombinoformation permet le passage d'une prothrombine inactive à une enzyme active : la thrombine.

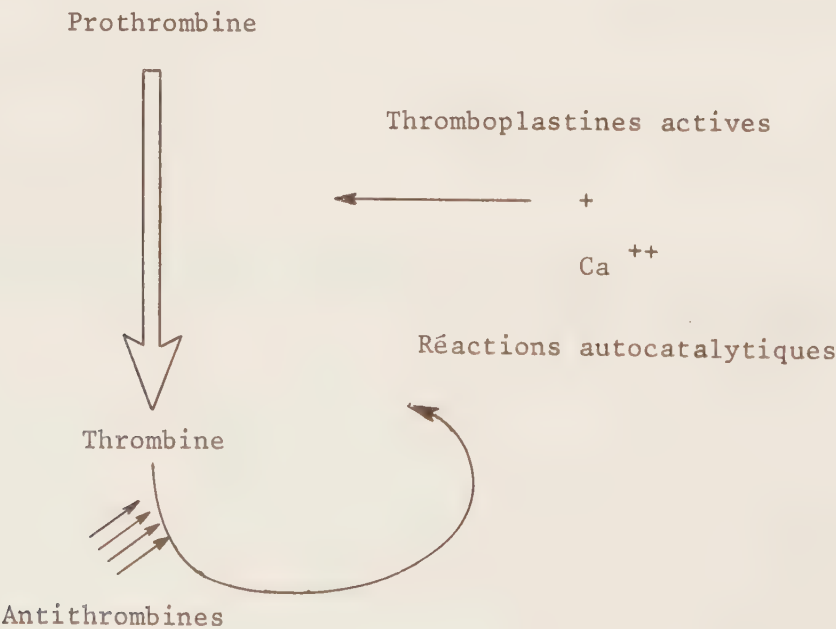


FIG. 14

Il existe également à l'état physiologique des antithrombines classées en 2 types suivant qu'elles inhibent l'enzyme avant ou après son action sur son substrat, le fibrinogène. La diminution du potentiel des antithrombines naturelles peut dans certaines conditions pathologiques, constituer une prédisposition aux thromboses.

3°/ La Fibrinoformation

La thrombine, enzyme protéolytique, scinde les molécules du fibrinogène en polypeptides A et B et monomères de fibrine. Ces derniers vont se polymériser, et le polymère obtenu se stabilisera grâce à l'intervention du facteur XIII, ou "facteur stabilisant de la fibrine".

Ce facteur a un double intérêt :

- faciliter les cicatrisations,
- son absence ou son déficit entraîne des hémorragies dites "retardées", la plaie se mettant à saigner une heure ou deux après le traumatisme alors que tous les tests classiques de l'hémostase étaient apparus normaux.

III - Le temps thrombodynamique

Dernière phase de l'hémostase, il comprend également deux temps :

1°/ Phase de construction ou d'organisation du caillot

- avec la synérèse, c'est-à-dire le rassemblement des fibres primaires de fibrine pour former des structures secondaires.
- avec la rétraction, lorsque les forces de la synérèse l'emportent sur celles de tension du contenant.

Le caillot devient finalement plus ramassé, plus solide, assurant ainsi une hémostase parfaite.

2°/ Phase de destruction ou de fibrinolyse qui est un phénomène physiologique

survenant deux à trois jours après la constitution de ce caillot, et qui a pour but d'en débarrasser la circulation, une fois rempli son rôle hémostatique. Une fibrinolyse n'est pathologique que par la précocité de son apparition ou surtout son intensité anormale.

L'agent protéolytique, la plasmine existe sous la forme inactive de plasminogène.

Deux types d'activateurs assurent cette transformation :

- activateurs directs, tissulaires, trouvés dans la plupart des tissus (poumon, placenta, ovaire, utérus, parois des vaisseaux sanguins, ou dans l'urine (urokinase).
- activateurs indirects, plasmatiques ou profibrinolysoplastines, qui nécessitent leur propre activation par des lysokinasés tissulaires ou microbiennes (streptokinase).

Un certain nombre d'inhibiteurs permettent au système de rester en équilibre à l'état physiologique. Cette notion a conduit à la recherche de drogues se comportant comme inhibiteurs de la fibrinolyse. Ainsi, l'acide ε amino-caproïque, l'A.M.C.H.A., le P.A.M.B.A., antiactivateurs, auront un rôle prophylactique de la fibrinolyse, en empêchant l'apparition de plasmine.

A l'inverse, si la fibrinolyse survient, seules les antiplasmines auront une efficacité. Enfin, en raison d'applications dans les thérapeutiques à visée thrombolytique, il convient de rappeler que proactivateur (ou profibrinolyse) et plasminogène sont une seule et même molécule comportant deux sites actifs, l'un estérasique, l'autre protéolytique.

Arrivé à ce terme, l'organisme retrouve son point d'équilibre : mais, selon le symbole de la roue, deux anomalies de ce dernier temps vont montrer qu'elles peuvent retentir sur l'hémostase primaire.

En effet, une fibrinolyse aigue aboutit à la destruction de cette mince particule de fibrine décrite par COPLEY, qui, au niveau de l'endothélium, assure une imperméabilisation des vaisseaux. Une telle atteinte se traduira cliniquement par un purpura. Par ailleurs, si la fibrinolyse est insuffisante, le caillot va persister, s'organiser sur la paroi, entraînant des lésions endothéliales et donc une activation de tous les processus de l'hémostase.

LA FIBRINOLYSE

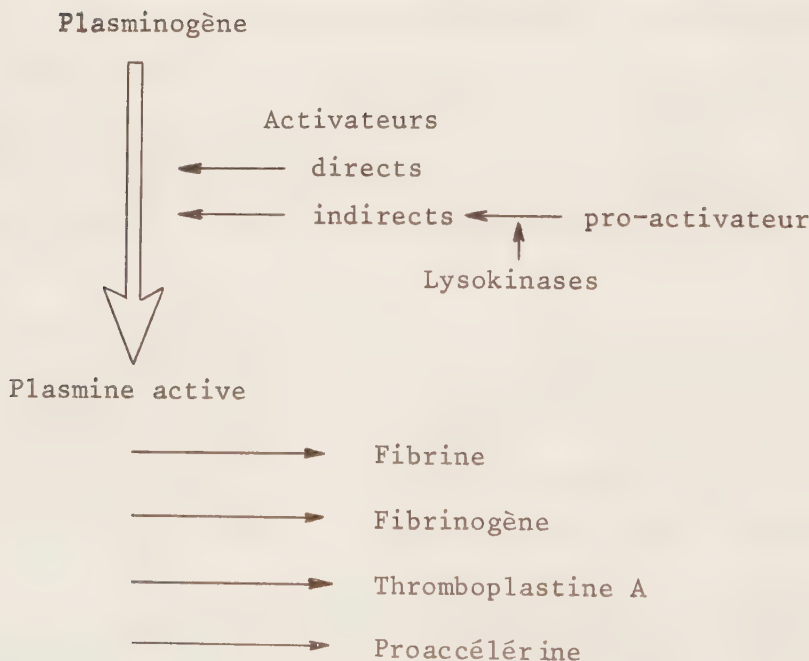


FIG. 15

E - LES FACTEURS PARIETAUX DE LA MALADIE THROMBO-HEMORRAGIQUE POST-AGRESSIVE

I - LE FACTEUR HAGEMAN

1) Circonstances d'activation du facteur XII Hageman

Les stimuli les plus importants capables d'activer ce facteur primordial qu'est le facteur XII Hageman sont constitués par les lésions de l'endothélium vasculaire auxquelles s'ajoutent la destruction du collagène, l'infiltration de nombreuses substances pro-oxydantes, l'adhésion de multiples cellules du sang (polynucléaires, mononucléaires, plaquettes) qui rompent la continuité de l'endothélium en s'insinuant entre les cellules constitutives. Tout cela crée des discontinuités dans la paroi vasculaire, des modifications de charges électriques, c'est-à-dire, la perte du caractère de non-mouillabilité de l'endothélium ; dès lors la paroi devient identique biologiquement au verre, perd son revêtement "siliconé" : le facteur Hageman s'active.

2) Fonctions du facteur XII Hageman - Fig. 16

Dans les conditions normales, le facteur XII plasmatique est inerte ; cette absence d'activité est essentielle pour le maintien d'une hémostasie physiologique. Lorsqu'il est activé, il est à l'origine du déclenchement des séquences de la coagulation. Le facteur XII réagit alors avec le facteur XI (plasma thromboplastin antécédent : PTA) en l'activant ou en formant avec lui un complexe, lequel active à son tour le facteur IX qui avec le facteur VIII, en présence de phospholipides plaquettaires et d'ions Ca, active le facteur X ou Stuart. Ce dernier, en association avec le facteur V, des ions Ca et des phospholipides, transforme la prothrombine en thrombine ; cette enzyme protéolytique hydrolyse alors le fibrinogène en monomères de fibrine qui ensuite grâce au facteur XIII, se polymérisent en fibrine stable. Lors de l'élaboration de fibrine, divers fibrinopeptides sont libérés.

Le facteur XII activé agit en association avec un cofacteur pour activer le système fibrinolytique, dans le même temps qu'il stimule la coagulation. Il transforme, en effet, le plasminogène en plasmine, laquelle est capable de lyser de nombreux substrats dont la fibrine et le fibrinogène. L'activation du plasminogène en plasmine libère des plasminopeptides, tandis que fibrinogène et fibrine attaqués par la plasmine laissent place à des produits de dégradation (PDF).

Ainsi, la même substance qui déclenche le processus d'édification du caillot est à l'origine de l'activation du système biologique qui le détruit.

Un troisième rôle du facteur Hageman est d'induire la formation d'agents qui interviennent directement dans l'inflammation.

Le facteur XII participe à l'élaboration d'une substance protéolytique active sur la perméabilité vasculaire, le PF/dil : Ce dernier est capable de transformer le callicréinogène en callicréine et donc de promouvoir l'élaboration des kinines vaso-actives.

- Le facteur XII est lui-même doué d'activité directe sur le système de la bradykinine.
- Enfin, le facteur Hageman est l'un des activateurs du système du complément, soit directement, soit par l'intermédiaire de la plasmine qui libère de C' 1 S la C' 1 esterase. Cette propriété permet au facteur XII de jouer un rôle capital tant dans la réaction inflammatoire non spécifique que dans les systèmes immunologiques.
- Le facteur Hageman activé paraît être une enzyme particulièrement importante qui connaît cinq substrats différents : le PTA, un cofacteur de fibrinolyse, le PF/dil., le précurseur de la callicréine plasmatique, la fraction C' 1 S du complément.

II - INFLUENCE DU FACTEUR HAGEMAN SUR LES SYSTEMES ENZYMATIQUES AU COURS DE L'AGRESSION

Il influe alors directement sur l'activité enzymatique qui au cours de l'agression a une part importante sur les troubles de la coagulation.

HARDAWAY (1961-1963) a émis l'hypothèse que le blocage de la circulation pulmonaire par des micro-embolies avec insuffisance ventriculaire droite est un élément déterminant de l'irréversibilité du choc. Les facteurs de l'hypercoagulabilité de la phase initiale du choc sont nombreux : inhibition de la sécrétion mastocytaire d'héparine au cours de la réaction adrénalinique, hyperviscosité par vaso-constriction adrénalinique, acidose locale, altérations pariétales dues au sludge avec libération des facteurs thromboplastiques, hyperactivité protéasique avec emballement du système thrombinique. HARDAWAY a expérimentalement, montré que la pré-héparinisation, l'héparine étant l'anti-enzyme de la thrombine, assure une protection efficace contre le choc expérimental.

Par la suite, un défaut de coagulation peut apparaître. Il est la conséquence à la fois d'une consommation excessive de fibrinogène lors de la première phase et d'une fibrinolyse excessive (TAGNON 1946), en relation avec une activité protéasique. Dans certains cas, le phénomène fibrinolytique peut même apparaître précocement (STUHL 1965, SOTTY et GILLOT, 1966). D'une façon générale cependant, le processus fibrinolytique spontané serait trop tardif et d'intensité trop faible pour dissoudre les caillots. Le rôle de ces troubles de la coagulation au cours du choc, longtemps méconnu, est majeur. La notion d'hyperactivité enzymatique y est prépondérante.

Trois systèmes enzymatiques paraissent donc avoir un rôle majeur au cours du choc. - Fig. 17 -

- Le système des kinines
- Le système thrombinique
- Le système de la plasmine

BACK a d'ailleurs montré que ces systèmes sont en relation et que toute activation de l'un d'entre eux pouvait entraîner l'activation des autres-fig.18-

En fin de compte, tout se passe comme si une agression (hémorragie, traumatisme) entraînait une activation protéasique responsable de troubles circulatoires (kinines), de troubles de la coagulation avec emballement du système thrombinique ou fibrinolyse.

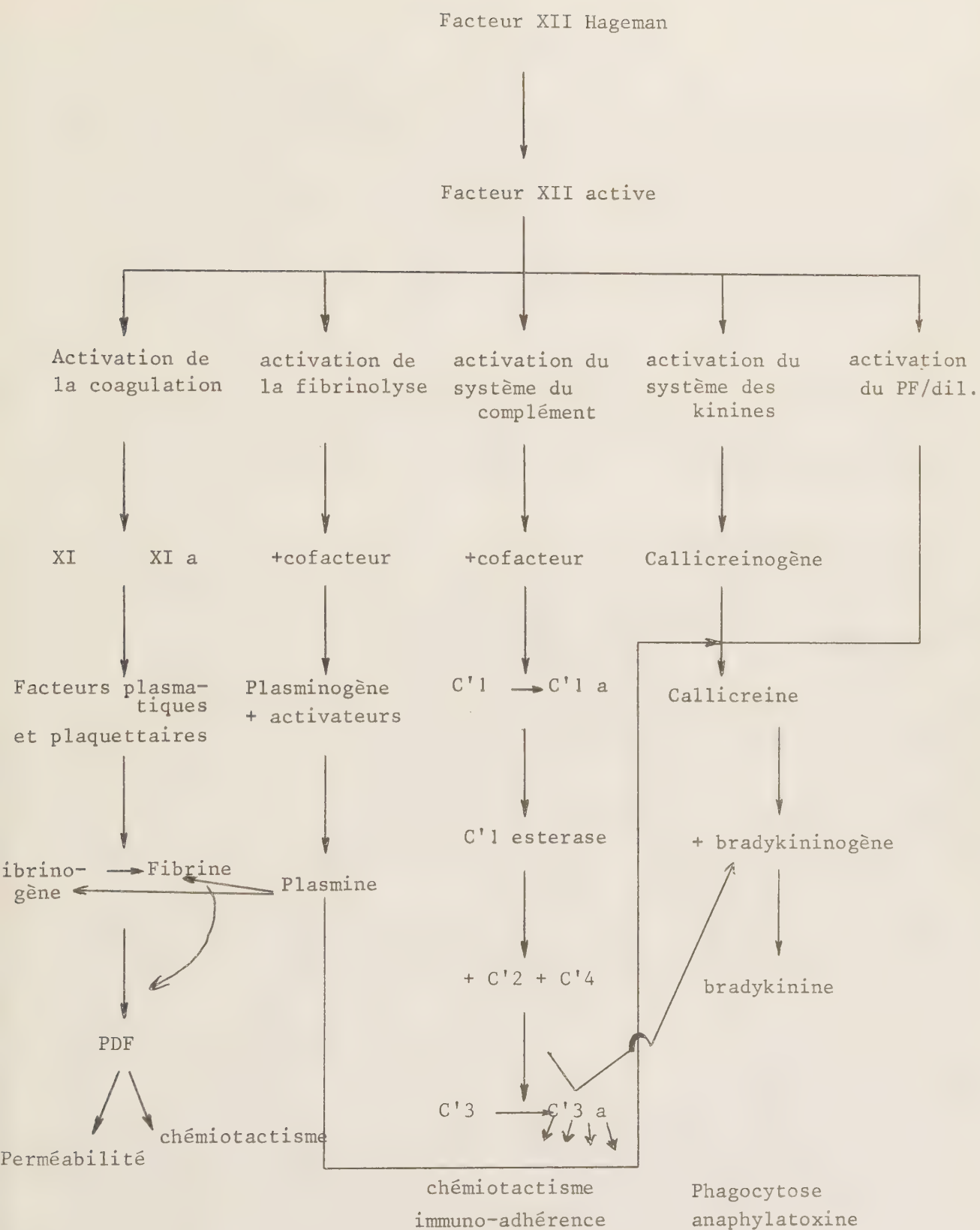


FIG. 16 - ACTIVATION DES DIVERS SYSTEMES BIOLOGIQUES PAR LE FACTEUR
XII HAGEMAN

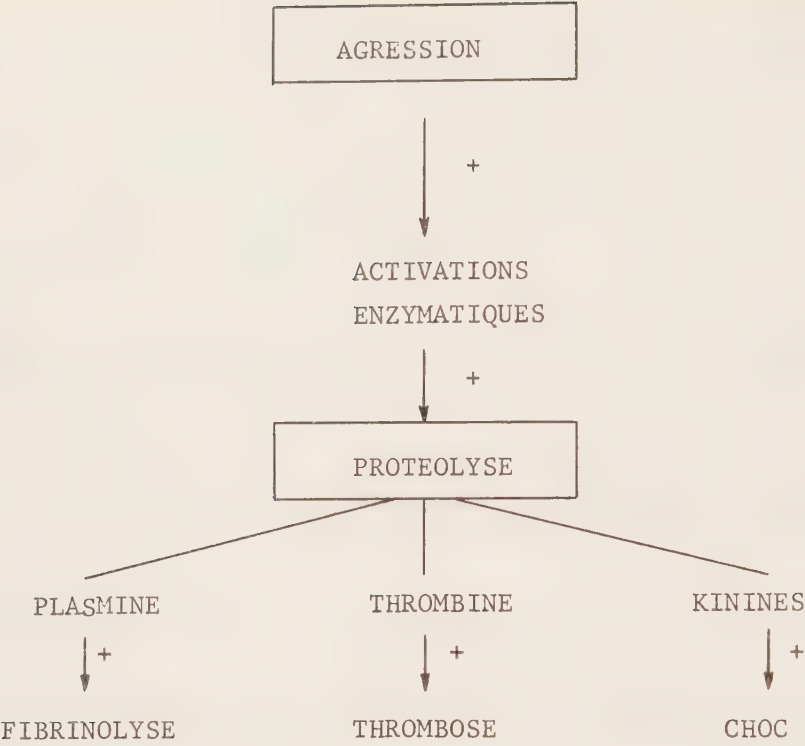


FIG. 17 - AGRESSION ET ACTIVITE ENZYMATIQUE

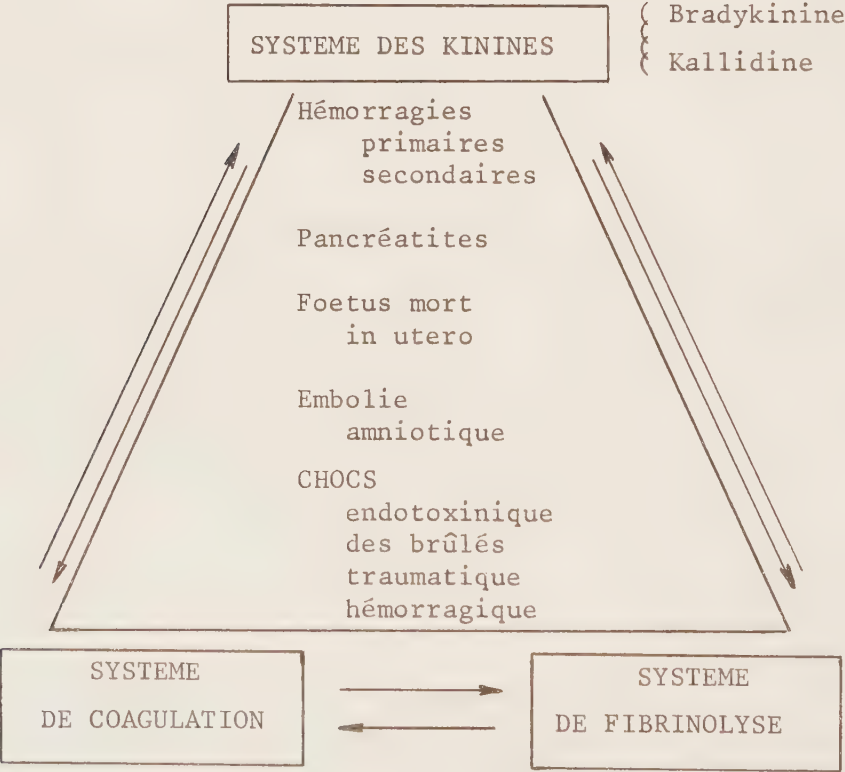


FIG. 18 - TRIANGLE DE BACK - TOUTE ACTIVATION DE L'UN DES TROIS SYSTEMES INTERFERE SUR L'AUTRE

III - LE SYSTEME DES KININES

1/ La découverte du système des kinines remonte à 1925 où FREY découvrait dans l'urine de l'homme une substance hypotensive. On la découvrait aussi par la suite dans le pancréas en quantités tellement importantes que l'on pouvait attribuer à cette glande le rôle de la former. Aussi lui donnait-on le nom de callicreïne, du grec kallicréas, pancréas. On montrait par la suite que la callicreïne agissait en libérant dans le plasma à partir des alpha-2-globulines sériques, une kinine : la callidine, polypeptide de poids moléculaire faible dont l'action dans les conditions physiologiques est neutralisée par des kininases. La callicreïne (kininogénase) est donc un enzyme protéolytique.

D'autre part en 1949, ROCHA et SILVA démontraient que l'action hypotensive de la trypsine, comme celle des venins de serpent, était en relation avec la libération dans le plasma d'un polypeptide désigné sous le nom de bradykinine. D'autres recherches prouvaient que les actions de la callidine et de la bradykinine étaient strictement identiques et que leur structure chimique était très proche.

Le nom de kinine est l'abréviation de celui de bradykinine. Ce dernier était destiné à montrer le fait que cette substance excite la contraction de l'intestin isolé du cobaye d'une façon plus lente que l'histamine ou l'acétylcholine. Les kinines libérées à partir du plasma sanguin sont appelées plasma-kinines afin de les différencier des substances appartenant au même groupe, mais existant sous forme active par exemple dans les venins des insectes.

En 1957, ARMSTRONG démontrait l'apparition dans le plasma mis au contact du verre d'une substance fortement algogène identique à la bradykinine et à la callidine dont on sait actuellement qu'elles sont fortement algogènes comme la sérotonine.

Les tissus traumatisés représentent également une surface étrangère capable d'activer les protéases plasmatiques qui libèrent les kinines.

De nombreuses kinines sont actuellement connues dans le monde animal. Cinq semblent avoir un rôle important. Elles possèdent en commun une structure d'octa-peptide entouré. Bradykinine et callidine ont pu être synthétisées. Leur structure est très voisine : la bradykinine est un nonapeptide, la callidine est un décapeptide par addition de lysine.

2/ L'équilibre du système des kinines

La figure 19 montre le mécanisme d'activation de ce système. Il comporte selon WEBSTER, le mécanisme suivant : le facteur Hageman activé active une pré-callicreïnase inactive, désignée sous le nom de facteur de perméabilité. La pré-callicreïnase activée transforme la pré-callicréine (callicréinogène) en callicréine active (kininogénase) qui sépare la kinine d'un kininogène. Les fibrinopeptides A et B issus du fibrinogène sous l'action de la thrombine, ainsi que la plasmine activent cette transformation. Ce processus d'élaboration des kinines est donc aussi complexe que celui de la coagulation. Il est équilibré par des inhibiteurs : les kininases, qui existent dans le plasma. Parmi celles-ci, la carboxypeptidase B de Erdös.

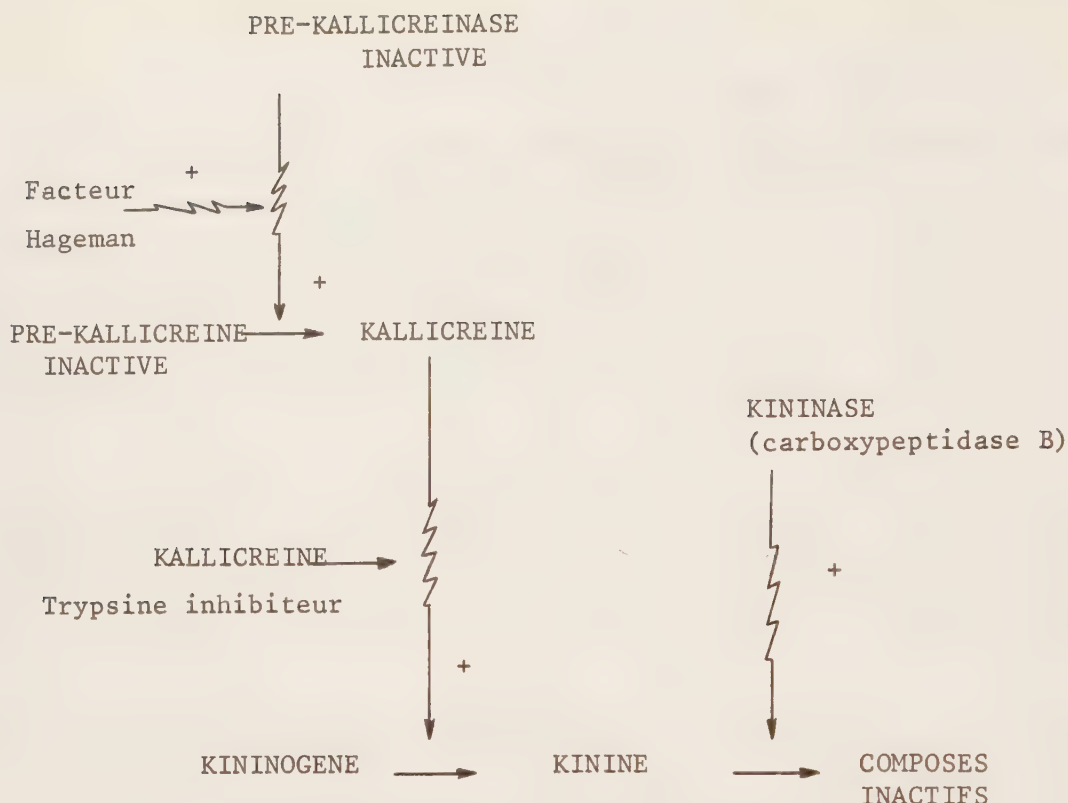


FIG. 19 - MECANISME DE L'ACTIVATION DES KININES

Par ailleurs, il existe aussi chez certaines espèces un inhibiteur des kininogénases, inhibiteur polyvalent de la callicréine-trypsine. Cet inhibiteur détruit non seulement les kininogénases mais aussi les kinines, la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine.

3/ Propriétés de la kallidine et de la Bradykinine

Les principaux effets de ces enzymes sont :

Contraction de l'intestin, vaso-dilatation artériolaire et capillaire avec veino-constriction (chez l'homme, rougeur du visage), augmentation de la perméabilité capillaire, oedème, déclenchement de manifestations algiques, broncho-constriction.

Selon WERLE (1968), l'administration locale de kinine amène l'augmentation du nombre des capillaires traversés par le courant sanguin et l'augmentation de la perméabilité capillaire. Il n'y a cependant pas de destruction de la paroi capillaire, sauf si la sérotonine est associée. Le spasme veinulaire devient alors intense, avec exhémie plasmatique et même globulaire.

L'administration intra-artérielle des kinines se traduit par une augmentation du courant lymphatique, du flux rénal avec apparition de l'augmentation de l'élimination sodée par inhibition de la résorption tissulaire.

C'est l'action natriurique de la bradykinine. L'injection des kinines dans l'artère surrénale entraîne une hypertension par libération des catécholamines.

4/ Rôle physiologique des kinines

Le rôle physiologique du système est mal connu. Il interviendrait au niveau de la régulation autonome des circulations régionales, rénale en particulier.

5/ Importance en pathologie

L'intervention des kinines a été discutée dans différents états pathologiques : l'inflammation, l'oedème, l'allergie, les tumeurs carcinoïdes, la goutte, les affections articulaires, l'asthme, les infections, la pancréatite aiguë, hémorragique, les hémorragies, les chocs. Pour LEWIS, les kinines joueraient un rôle primordial au cours des processus inflammatoires. Elles augmenteraient la phagocytose des leucocytes humains.

Selon WERLE (1968), la totalité des effets des kinines semble appartenir aux systèmes de défense de l'organisme contre les lésions locales. La participation de ces substances aux processus inflammatoires est rendue encore plus vraisemblable par le fait que les antiphlogistiques, comme l'aspirine sont doués d'une action anti-kininique. On peut aussi noter que le sang des sujets traités par des stéroïdes anti-inflammatoires ne libère pas de kinines.

6/ Le rôle des kinines dans le choc

Les faits expérimentaux :

- L'administration de kinines induit les signes de choc (Trauttschold, Werle, Ziekgraf, Rudel, 1966).

- L'administration de callicréine détermine un état de choc (Webster et Clark 1959), le plus souvent transitoire, mais mortel dans 20 % des cas. Le choc s'accompagne d'une diminution du kininogène (Meyer 1965).

- L'état de choc s'accompagne de la diminution de la teneur en kininogène (DINIZ et coll. 1961, 1963) ; WEBSTER et coll. 1959 ; WERLE 1965 ; MEYER 1964). Les valeurs du kininogène restent basses pendant toute la durée de l'expérience dans le choc hémorragique et s'accompagnent d'une baisse parallèle de la pression artérielle (MEYER 1965). BLUMEL confirme ces notions et met en évidence une augmentation de polypeptides biologiquement actifs dont l'irruption dans le sang se traduit par l'apparition d'une plainte. L'administration d'inhibiteur d'enzymes permet d'éviter la chute du kininogène et supprime l'apparition des symptômes cliniques.

MEYER (1965) apporte des faits analogues dans le choc endotoxinique où les valeurs du kininogène descendent au bout de 30 minutes, et restent pendant toute l'évolution du choc à des niveaux très bas. L'utilisation des inhibiteurs, limite à 50 % la chute du kininogène (20 à 30 % chez les animaux non traités), limite la chute tensionnelle, assure une survie à 24 heures de 25 % des animaux (survie moyenne de 4,9 h. chez les témoins).

Au cours du choc histaminique (MEYER 1965), le kininogène ne diminue que faiblement, alors que la diminution est franche dans le choc anaphylactique (KONOPKA et TOHOR, ZEWSKI 1968) et s'accompagne d'une augmentation de l'activité enzymatique du plasma et de l'activité fibrinolytique. Les inhibiteurs d'enzymes naturels et synthétiques limitent l'intensité de ces phéno-

mènes (AMATI 1962 ; KONOPKA 1968 ; SANDOW 1967). Des constatations analogues ont été faites dans le choc allergique. (RAAB 1968 ; GRILLAT 1968 ; OTTO-SERVAIS 1961).

Les faits cliniques :

- Il y a une baisse des plasmakinogènes au cours des interventions chirurgicales (BLUMEL 1968). L'administration d'inhibiteur d'enzymes supprime cette diminution.

- Il existe une libération de facteurs vaso-actifs au cours du choc septique. (KOBOLD, LUCAS et THAL, 1963 ; KALFUS, KATZ et ALAN 1966).

- Dans les péritonites, il existe une diminution du kininogène et une augmentation du taux des kinines (NAGEL 1965).

- Dans les chocs allergiques, les signes cliniques sont neutralisés par les inhibiteurs d'enzyme et en particulier par l'AEAC (SOTTY 1966 ; GRILLAT 1968 ; STEIHL 1965).

- Le collapsus vasculaire dans la pancréatite aigüe hémorragique s'accompagne d'une chute du taux du kininogène. Les inhibiteurs donnent des résultats variables sur le taux de la mortalité, mais diminuent de suite l'intensité des douleurs et améliorent le collapsus circulatoire.

- Les hématomes des foyers de fracture sont riches en kinine mais aussi en plasmine et en éléments en quantité accrue à action thromboplastinique (BLUMEL 1968) d'où l'incoagulabilité de l'hématome et le retard des processus de cicatrisation qui présupposent un substrat de fibrine suffisant. D'où également le danger si fréquent des thrombo-embolies chez les traumatisés. Par ailleurs, la libération des kinines avec abaissement du kininogène influence de façon néfaste un état de choc déjà existant. L'apparition de ces enzymes protéolytiques dans l'hématome se fait aux dépens de la fraction lysosomiale des groupes cellulaires traumatisés.

Par ailleurs, BLUMEL (1968) a montré que l'administration d'anti-enzymes dans l'hématome supprime les différentes activités enzymatiques, y compris celles des pseudo-thromboplastines. D'où la prévention des complications thrombo-emboliques par ce moyen.

IV - LE SYSTEME DE LA PLASMINE

L'ensemble de ces faits plaide fortement en faveur d'un rôle primordial des phénomènes de protéolyse au cours du choc, responsables des troubles hémodynamiques de la baisse en parallèle de la pression artérielle (MEYER 1965), des thromboses, des fibrinolyse. Le rôle joué par le système des kinines au cours de l'agression paraît essentiel.

Le facteur Hageman, inducteur de la coagulation, l'est aussi de la fibrinogénolyse. La lésion endothéliale initiale connaît des phénomènes biologiques qui favorisent fibrinolyse et fibrinogénolyse.

- Activation de l'activité lysosomale tissulaire qui en même temps qu'ils libèrent de nombreuses enzymes, déversent dans les tissus et le sang des activateurs du plasminogène ; la plupart des cellules en sont riches et particulièrement les polynucléaires neutrophiles et eosinophiles.

- Les altérations de la paroi et la stase capillaire renforcent l'action de ces activateurs ; en effet de nombreuses artérioles et veinules les contiennent si bien que leur concentration au lieu de l'agression est importante ; le facteur XII activé par ces mêmes lésions est une source supplémentaire.

- Une fois formée, la plasmine est un puissant agent phlogogène. Par elle-même, elle est capable de transformer le fragment C' 1 S de la fraction C' 1 du complément en C' 1 estérase ; c'est dire qu'elle tient sous son contrôle un mode d'activation de la fonction C' 3, médiateur du chimiotactisme cellulaire, de l'immuno-adhérence, de la phagocytose et de la libération d'histamine ; par l'intermédiaire de la C' 1 estérase, elle peut aussi transformer directement le bradykinogène en bradykinine.

Seule elle se comporte en plus comme un activateur du callicréinogène en callicréine. La plasmine apparaît donc comme le médiateur direct ou indirect de toutes les réactions qui caractérisent l'agression.

- Les plasminopeptides libérés du plaminogène lors de sa transformation en plasmine interviennent de la même façon dans le système des kinines ; ils favorisent l'élaboration de callicréine.

- Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF), résultat de l'hydrolyse de ces deux molécules par la plasmine, ont eux aussi un rôle phlogogène. Ils potentialisent donc l'augmentation de perméabilité. Récemment M.I. BARNHART a établi que les PDF. D et E sont des agents du chimiotactisme cellulaire et de la migration des leucocytes ; leur action est d'autant plus importante qu'elle peut s'exercer au coeur du foyer d'agression, même assez loin des vaisseaux. La précipitation de fibrine est suivie d'un afflux leucocytaire dans la mesure où le système fibrinolytique est activé avec élaboration de plasmine et de produits de dégradation de la fibrine.

V - LES LYSOSOMES

Dans les composants cellulaires de l'agression, les lysosomes ont un rôle déterminant. Activés, les granules des polynucléaires libèrent des protéines cationiques capables de rompre mastocytes et péricytes. Ils libèrent au centre de la lésion des facteurs chimiotactiques, une collagénase qui hydrolyse les molécules de collagène, une élastase capable de digérer les parois vasculaires, une protéase qui dégrade la substance fondamentale du cartilage, des cathepsines actives en pH acide. Les lysosomes déversent aussi dans le torrent circulatoire des activateurs de fibrinolyse, du système des kinines, du facteur Hageman ; cependant, les modifications hémorhéologiques et la stase intracapillaire, en créant une anoxie des tissus, sont à l'origine des lésions mitochondriales donc de l'acidose et de l'activation des structures lysosomales.

VI - LE SYSTEME THROMBINIQUE

Les facteurs "contact", mis en contact d'une surface "mouillable" sont activés. Ils inter-réagissent et la présence de calcium est alors nécessaire, avec les facteurs anti-hémophiliques A et B, l'accélélerine, le facteur stuart et le facteur plaquettaire n° 3 libéré. L'inter-réaction de ces différents facteurs aboutit à la libération d'une prothrombinase (encore appelée thromboplastine). Cette prothrombinase est un complexe lipo-protéinique sédimentable que de multiples constatations permettent de représenter comme l'association autour d'une micelle phospholipidoprotéique, du facteur stuart activé et de l'accélélerine. Cette prothrombinase est une enzyme protéolytique. Sa génération découle donc de réactions complexes dont l'ensemble s'inscrit dans un stade dit de thromboplastinoformation qualifié d'endogène ou d'intrinsèque, puisqu'elle s'effectue à partir de facteurs endogènes appartenant en propre au sang circulant. La prothrombinase va induire le déroulement du 2e stade de la coagulation, au cours duquel la prothrombine va se transformer en thrombine. Lors de la thrombinoformation, la prothrombine est scindée par l'action protéolytique de la prothrombinase et de cette scission en présence de Ca^{++} naît la thrombine. En fait, la transformation de la prothrombine en thrombine s'effectue en plusieurs temps avec formation de composés intermédiaires et libération finale en même temps que la thrombine, de fragments inactifs. Convertine et accélélerine assurent la rapidité de la génération de la thrombine à partir de la prothrombine et la thrombine elle-même auto-accélère sa génération.

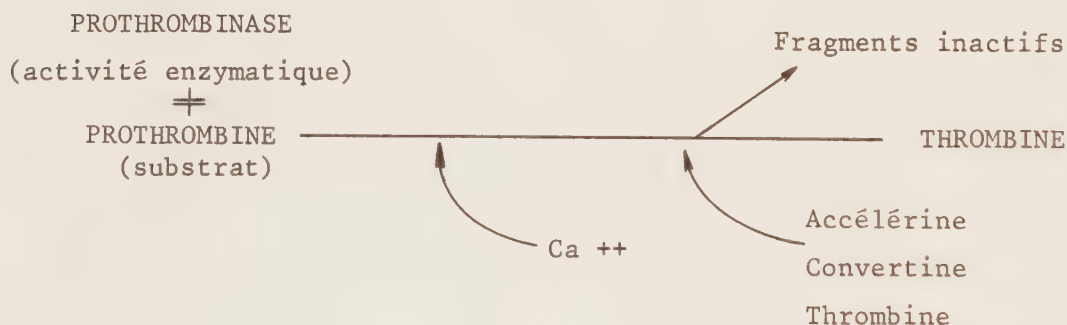


FIG. 20

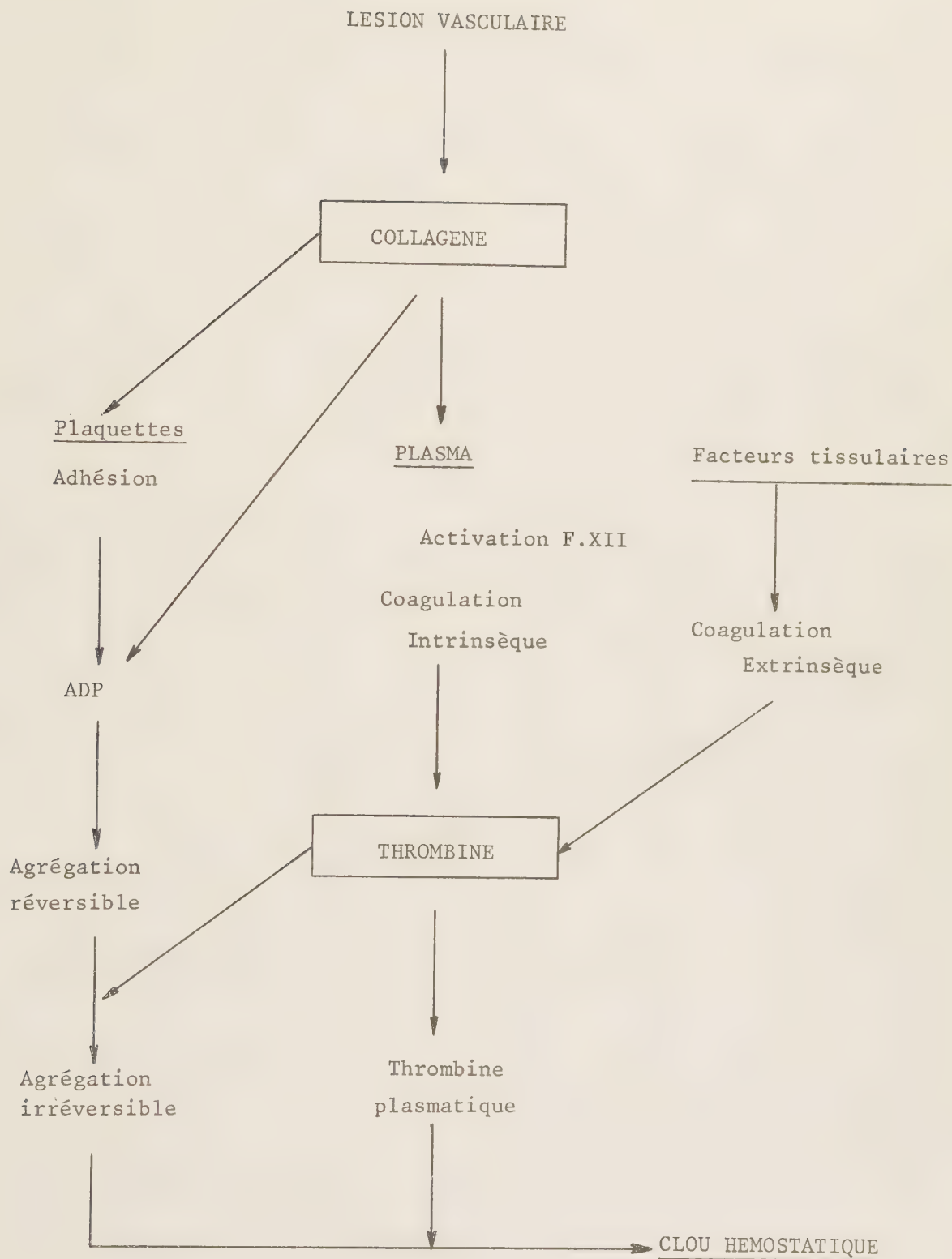


FIG. 21 - HEMOSTASE PRIMAIRE

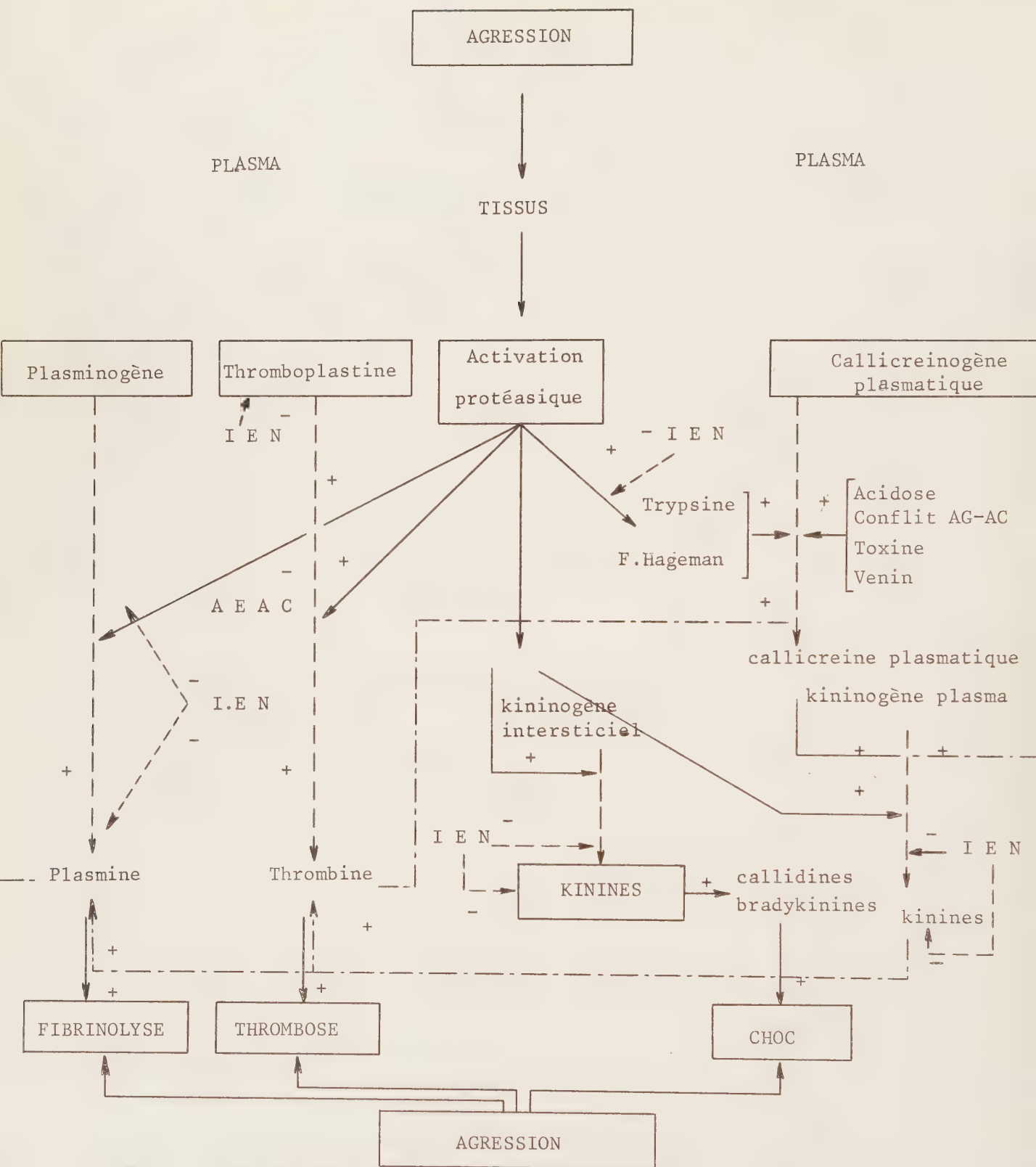
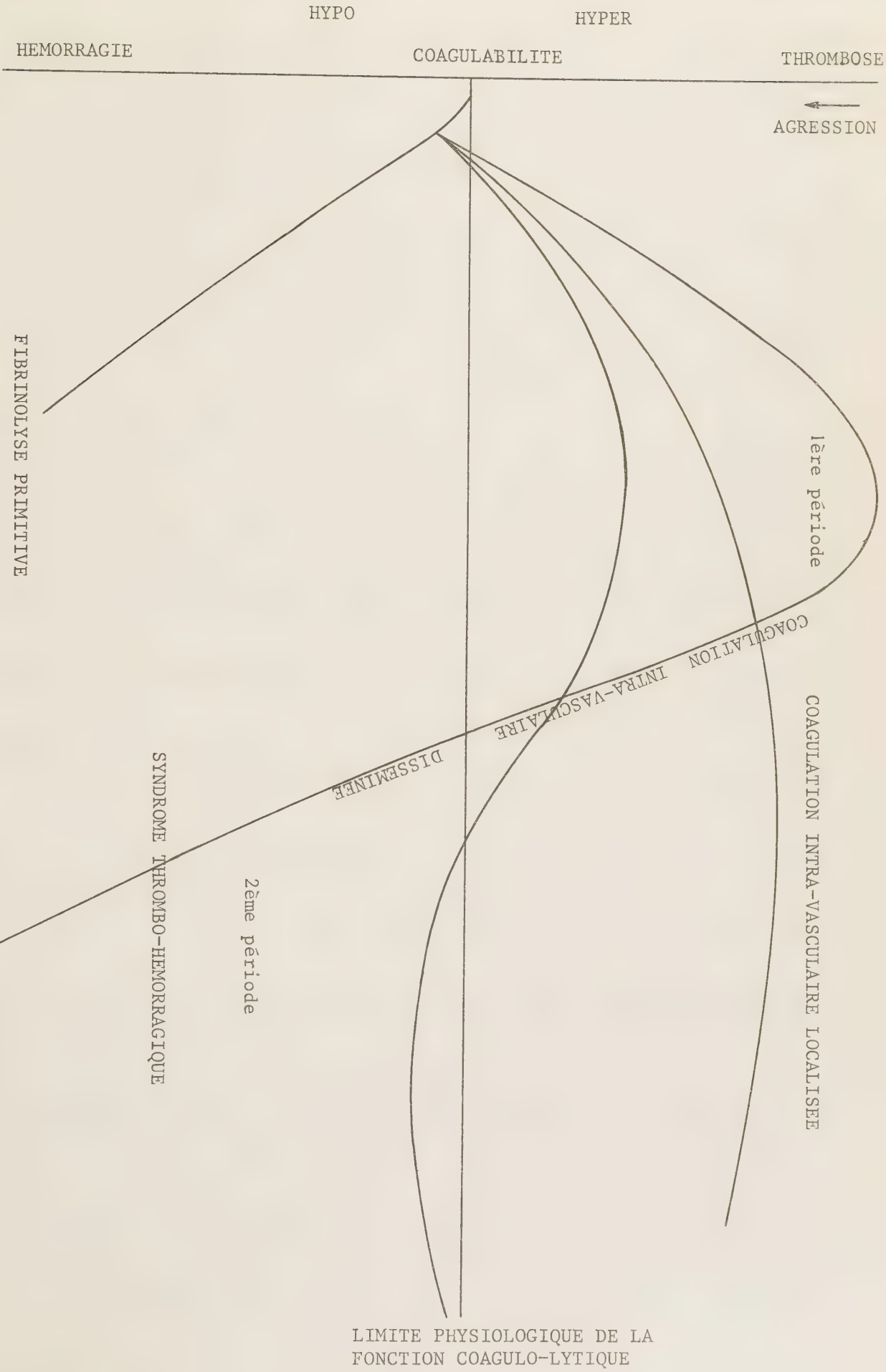


FIG. 22 - Les phénomènes de protéolyse au cours de l'agression
 Rôle des inhibiteurs d'Enzymes
 A E A C = Acide Epsilon-Amino-Caproïque
 I E N = Inhibiteurs d'Enzymes naturels (Zymofren, trasilal)



EVOLUTION DES TROUBLES THROMBO-HEMORRAGIQUES POST-AGRESSIFS

F - CONCLUSIONS

Comme nous l'avons vu, toute agression, qu'elle qu'en soit la nature, traumatique, hémorragique, inflammatoire, infectieuse, toxique, allergique ou immunologique, et quelle qu'en soit l'intensité, perturbe l'instable et complexe fonction coagulo-lytique, équilibre à l'état physiologique entre deux systèmes de tendances opposées : la coagulation et la lyse, chaque système étant lui-même la résultante d'activateurs et d'inhibiteurs. Ce déséquilibre peut être harmonieux, localisé, transitoire et réversible, il est nécessaire en pratique chirurgicale ou obstétricale, où il conditionne l'hémostase. Mais, il peut devenir anarchique, extensif, dépassant la finalité de l'hémostase, durable et souvent irréversible : il est alors à l'origine de deux troubles opposés dans leur expression clinique, la thrombose et l'hémorragie, mais en réalité étroitement unis dans leur étiologie et leur physiopathologie.

La première réaction de défense à l'agression du système coagulo-lytique est l'hypercoagulabilité. Le plus souvent, il s'agit d'une hypercoagulabilité chronométrique réelle, mise en évidence, par les tests habituels de la coagulation globale ; d'autresfois, il s'agit au contraire d'une hypercoagulabilité potentielle, masquée par un déficit de substrats et d'activateurs, consommés par une coagulation exacerbée et qui ne peut plus être mise en évidence que par des techniques particulières (test de transfert de Raby). Plus rarement, on constatera une hypercoagulabilité structurale liée à la qualité des matériaux de la coagulation, objectivés seulement par l'examen thrombélastrographique du sang total décalcifié.

Les facteurs de cette hypercoagulabilité dans le cadre de la maladie post-agressive trouvent leur place dans la Triade de Wirchow, élargie et renouvelée par des travaux récents.

1- Les facteurs pariétaux : la lésion vasculaire créant une surface mouillable, aboutit à l'activation des facteurs de la coagulation.

- contact XI - XII (Facteur Hageman)
- plaquettes par l'intermédiaire du collagène,
- activité thromboplastinique avec facteur tissulaire et plasmatique.

2- Les facteurs hémodynamiques qui constituent essentiellement les troubles de la micro-circulation avec leurs conséquences circulatoires artériolo-capillaires et métaboliques.

3- Les facteurs sanguins dont le résultat sera la création d'une nouvelle lésion endothéliale diffuse créant un véritable cercle vicieux.

Au total, système auto-entretenu, le syndrome réactionnel devient syndrome lésionnel. Les troubles de la micro-circulation au niveau du foie entraînent une diminution de la production du fibrinogène et du complexe prothrombinique avec des troubles de la consommation et diminution des facteurs de la coagulation.

En appliquant la notion de réaction oscillante post-agressive de H.LABORIT, aux troubles de la coagulation-lyse post-agressive, on peut schématiquement envisager les différentes modalités des troubles observés, synthèse cinétique et dynamique des accidents thrombo-hémorragiques post-agressifs., selon l'intensité du potentiel coagulant, de son apparition progressive ou brutale, de

de l'importance des troubles hémodynamiques et rhéologiques, on peut distinguer:

- une réaction harmonieuse avec amortissement progressif et retour au statu antérieur, après une courte période où les phénomènes de lyse prédominent,
- la coagulation intra-vasculaire localisée qui réside dans l'organisation d'un thrombus veineux ou artériel susceptible de migrer et constitue la maladie thrombo-embolique,
- la fibrinolyse primitive sans thrombopénie, par consommation excessive des facteurs de coagulation amenant au syndrome hémorragique,
- la coagulation intra-vasculaire disséminée avec protéolyse secondaire ou réactionnelle, réalisant la maladie thrombo-hémorragique évoluant:

. dans une première période, très courte, sans signes cliniques, avec apparition d'une hypercoagulabilité réelle et de micro-thrombi obstruant les petits vaisseaux,

. dans une deuxième période, avec apparition d'un syndrome hémorragique par consommation des facteurs de coagulation réalisant une coagulopathie de consommation et sur le plan biologique avec installation d'une hypocoagulabilité chronométrique, masquant une hypercoagulabilité potentielle et mise en évidence par le test du transfert,

. dans une troisième période, avec apparition d'une fibrinolyse réactionnelle induite par les dépôts fibrineux et les activateurs issus de l'endothélium vasculaire induisant la production de plasmine à partir du plasminogène. Cette lyse vise à éliminer les dépôts de fibrine des capillaires et à assurer une reperméabilisation des vaisseaux. Mais, produite en excès, la plasmine crée un état de fibrinolyse généralisée, syndrome hémorragique.

Cette analyse montre les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de ces états thrombo-hémorragiques.

L'évolution montre que l'on oscille entre deux dangers.

La fibrinolyse est nécessaire mais dangereuse : en effet si la circulation tarde à se rétablir, les lésions cellulaires deviennent irréversibles et induisent la phase de choc irréversible. Si, au contraire, la fibrinolyse est trop importante, elle entraîne un syndrome hémorragique.

Donc, le diagnostic apparaît comme très difficile, surtout au moment où l'on est amené à intervenir au cours du syndrome hémorragique. En effet, les stades ne sont pas aussi distincts que la description analytique pourrait le laisser supposer, car dès qu'apparaît un micro-thrombus, le système de la plasmine est activé comme on le voit dans le triangle de BACK.

Il est important, en milieu chirurgical, dans les circonstances d'un syndrome hémorragique profus, de disposer de tests peu nombreux : coagulation globale, plaquettes, fibrinogène, test de VON KAULA, rétraction du caillot, réalisable dans un bref délai, alors qu'en médecine ou devant un syndrome hémorragique ne présentant pas un caractère d'urgence, on pourra avoir recours à toutes les finesses biologiques de la coagulation-lyse.

Le traitement, aussi, est difficile : au 3e stade, s'opposer au processus fibrinolytique par des inhibiteurs d'enzymes risque de compromettre la seule possibilité d'éviter un choc irréversible. HARDAWAY et DRAKE (1963) avaient même proposé le traitement du choc irréversible par la fibrinolysine. LABORIT, BARON, WEBER (1971) ont constaté l'échec des inhibiteurs de protéase dans le traitement du choc hémorragique expérimental. L'idéal serait de pouvoir contenir l'accident hémorragique sans entraver l'action fibrinolytique.

Le but d'une prévention serait de maintenir dans les limites physiologiques l'évolution de l'hypercoagulabilité, soit en assurant l'harmonie de la ROPA, soit en atténuant une réaction exubérante et en prévenant aussi les conséquences organiques des désordres biologiques initiaux.

En fonction de ce qui a été exposé de la pathogénie, le rôle protecteur, dans l'agression chirurgicale des

- α bloquants (neuroplégiques ou neurolytiques) sur l'action des catécholamines,
- hydergine sur la vaso-constriction humorale ou nerveuse,
- dextran à bas poids moléculaire sur le sludge,
- salicylés (aspirine) sur l'adhésivité plaquettaire.

III - NATURE ET MODES D'ACTION DES MEDICAMENTS ANTI-COAGULANTS

A - L' HEPARINE

L'action anticoagulante de certaines phosphatides tissulaires a été décrite en 1916 par MAC LEAN dans le laboratoire de HOWELL.

HOWELLE recherche les possibilités d'extraction depuis le foie de la substance active qu'il dénomme HEPARINE.

CHARLES et SCOTT en 1933, améliorent les techniques d'extraction depuis différents tissus, en particulier le poumon de boeuf. On décrit la métachromasie de cette substance au bleu de TOLUIDINE, ce qui permet d'en reconnaître la présence dans les parois des gros vaisseaux (JOPES, 1936), et dans les grains des mastocytes péri-vasculaires (HOLMGREN et WILANDER, 1941).

La nature chimique est progressivement précisée (FISCHER 1932 ; JOPES 1925 ; JOPES et BERGSTROM 1936). Il s'agit d'un ester polysulfurique de mucoïtine dont l'activité anti-coagulante paraît liée à sa teneur en soufre et réside dans le pouvoir de neutralisation de certaines protéines.

L'héparine est donc une substance présente dans de nombreux tissus (surtout le foie et le poumon), les parois vasculaires, les granulations des mastocytes. Elle n'est pas présente dans le plasma de façon permanente, n'y apparaît que dans certaines conditions mal déterminées : états de choc avec leur incoagulabilité transitoire, syndromes hémorragiques rarissimes et discutés par hyperhéparinémie constitutionnelle.

L'héparine utilisée en thérapeutique est cette substance naturelle, obtenue par extraction. Il s'agit d'un mélange d'héparines mono, di ou tri-sulfurées présentées sous forme de sels solubles :

- héparinate de sodium pour la voie intra-veineuse,
- héparinate de calcium pour la voie sous-cutanée,

car la voie sub-linguale, les suppositoires, les pommades n'ont pas d'intérêt en thérapeutique anti-coagulante.

La teneur des différentes présentations utilisables en substance active est exprimée en une unité internationale adoptée en 1942, représentant le 1/100 de milligramme de sel de baryum d'une héparine très pure extraite du poumon de boeuf et conservée à TORONTO.

L'emploi thérapeutique de l'héparine a résulté de son action anti-coagulante. Les premiers travaux ont été publiés en 1938 par MURRAY et BEST au Canada, CRAAFORD en Suède.

ACTION ANTICOAGULANTE

C'est l'action primordiale de l'héparine. L'étude in vitro de ses mécanismes et des modalités permet de mieux comprendre les caractéristiques de cette action in vivo.

L'héparine est, avant tout, une puissante ANTI-THROMBINE

Cette action est immédiate et s'oppose à l'activité de la thrombine : elle a pour effet d'inhiber la transformation du fibrinogène en fibrine. L'intervention de l'héparine se produit donc à un stade tardif des phénomènes de la coagulation et s'oppose aux conséquences d'une hypercoagulabilité, quelle que soit la cause de cette dernière.

L'action antithrombine de l'héparine réside vraisemblablement dans l'activation ou la potentialisation d'anti-thrombines naturelles. Elle nécessite la présence d'un facteur plasmatique (QUICK, 1936), de nature encore mal élucidée, qui semble être une globuline, parfois appelée anti-thrombine II.

En dehors de cette action anti-thrombine fondamentale, l'héparine exerce une constellation d'autres effets sur différents rouages de l'hémostase qui en font un anti-coagulant et un antithrombosant très complet.

- Avec un effet moins immédiat n'apparaissant qu'après deux à trois jours d'héparinisation, elle déprime certains éléments de la thromboplastinoformation. Le facteur HAGEMAN (XII) paraît le plus sensible, la globuline anti-hémophilique A (VIII) la moins influencée, une action intermédiaire s'exerçant, par ordre décroissant, sur les facteurs XI (P.T.A.) et IX (globuline anti-hémophilique B), une action anti-accélélerine est diversement appréciée, très importante pour SOULIER.

- Un effet inhibiteur sur les plaquettes dont le rôle dans le déclenchement et l'évolution des thromboses est souvent très important, doit être mentionné. RABY décrit cet effet comme négligeable avec les doses thérapeutiques usuelles, mais notable avec l'emploi de très fortes doses, supérieures à 600 mg par 24 h. et pouvant atteindre 1 g ; il s'agit d'une diminution de l'agrégabilité plaquettaire.

- Enfin, l'héparine déprime l'action des inhibiteurs naturels de la fibrinolyse et favorise ainsi la dissolution physiologique du caillot.

L'application thérapeutique des propriétés de l'héparine dans les hypercoagulabilités et les thromboses ne peut être envisagée qu'en fonction du cycle de cette substance dans l'organisme.

Son introduction dans la circulation, entraîne, en effet, une modification du temps plasmatique de l'hémostase dont l'allongement, net ou considérable, du simple temps de coagulation en tube est le reflet. Cet allongement est immédiat et maximum dès les cinq premières minutes. Il décroît rapidement pendant les trente minutes suivantes puis de façon plus lente jusqu'au retour à la normale obtenu, suivant des délais très variables, entre la fin des 2e et 4e heures.

Ce cycle biologique qui peut être suivi de façon plus précise par le dosage de l'héparinémie résulte des phénomènes de neutralisation de l'héparine et de son élimination.

La neutralisation résulte in vivo de l'intervention des plaquettes dont l'activité anti-héparinique normalement importante peut être accrue dans certaines hyperthrombocytoses. Il existe aussi une activité anti-héparinique sérique.

L'élimination de l'héparine se fait par un passage rénal très rapide : la substance parvient au rein en une minute après injection intra-veineuse, en 15 minutes après administration sous-cutanée. L'élimination urinaire après injection intra-veineuse atteint, en une heure, 20 à 25 % de la dose injectée. Après une injection intra-veineuse toute trace d'héparine peut disparaître du plasma après deux à trois heures.

Effets anticoagulants de l'héparine "in vivo".

L'action anti-coagulante de l'héparine est directe, puissante, immédiate par son effet antithrombine. Elle est prolongée par l'action sur la thromboplastinofornation qui apparaît seulement après quelques jours de traitement et sur l'agrégabilité plaquettaire. Elle comporte une certaine activité thrombolytique puisque les inhibiteurs de la fibrinolyse physiologique sont déprimés.

Mais les effets favorables de la thérapeutique héparinique ont longtemps été contre-balancés par la fugacité de son action lorsque celle-ci dépend d'injections intra-veineuses discontinues, avec l'alternance de phases d'hypercoagulabilité profonde du moment de l'héparinémie la plus haute et de phases d'hypercoagulabilité survenant après l'élimination de la substance. Les possibilités d'une héparinisation continue ou d'une administration sous-cutanée ont modifié sensiblement ces conditions.

AUTRES ACTIONS DE L'HEPARINE

Il s'agit de l'effet anti-inflammatoire et de l'action clarifiante sur le sérum.

- L'action anti-inflammatoire est surtout anti-exsudative. Elle s'oppose à la filtration du plasma vers les tissus à travers les parois capillaires et paraît liée à une propriété anti-hyaluronidase.

- On constate une action anti-histaminique dans les chocs anaphylactiques expérimentaux.

- L'action clarifiante, enfin, se manifeste comme stimulant la mobilisation et le catabolisme des grosses molécules de bêta-lipo-protéines et des acides gras en excès dans le plasma. Cette action est beaucoup plus importante avec certains héparinoïdes de synthèse qu'avec l'héparine extractive.

Si ces effets sont secondaires par rapport aux effets anti-coagulants ils n'en sont pas moins utiles dans l'application thérapeutique de l'héparine aux hypercoagulabilités et aux thromboses, soit dans l'optique d'une prévention de leur apparition par le pouvoir clarifiant soit avec le bénéfice d'une palliation à certaines de leurs conséquences par leur pouvoir anti-inflammatoire.

L'héparine paraît dénuée de toxicité vraie. Elle peut tout au plus occasionner de rares phénomènes de choc. Le risque d'un surdosage hémorragique est minime : il peut être prévenu par une posologie et un contrôle biologique adéquats et traité avec un effet immédiat, s'il se manifeste, par le sulfate de protamine intra-veineux.

B - LES ANTIVITAMINES K

En 1938, LINK, SMITH et CAMPBELL trouvent la cause de la maladie hémorragique qui décimait les troupeaux d'ALBERTA et du DAKOTA. Les troupeaux se nourrissaient de "Mélilot gâté".

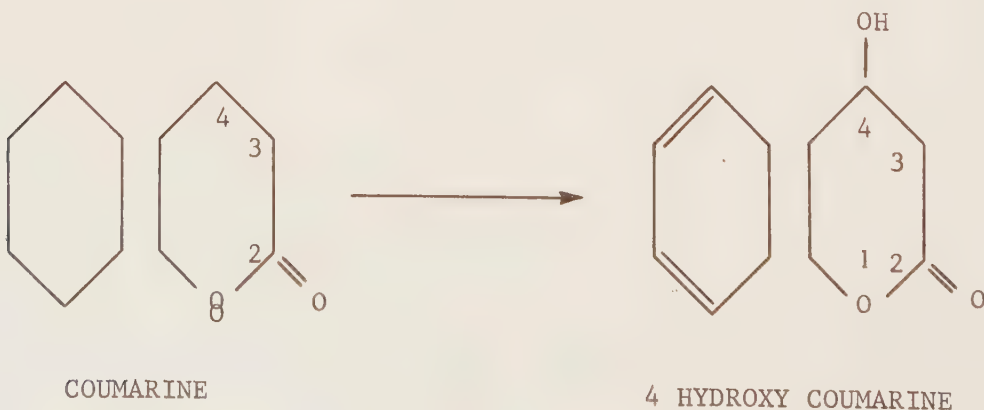
En 1941, LINK et son équipe isolent de cette plante moisie, la "dicoumarine" ou "3-3'-méthylène-bis-4-Hydroxycoumarine". Ils en effectuent la synthèse et la définissent comme une antivitamine K. Or, cette substance n'est autre qu'un dérivé de la "coumarine" principe odorant du mélilot, qui subit des transformations chimiques au cours du processus de fermentation.

En 1947, à LYON, MEUNIER, MENTZER et MOLHO, remarquent les analogies structurales entre vitamine K et dérivés de la coumarine, et déterminent, par modification de la structure initiale, la synthèse d'une molécule nouvelle, le noyau indane dione, dont les propriétés anti-vitamines K sont identiques à celles des dérivés coumariniques.

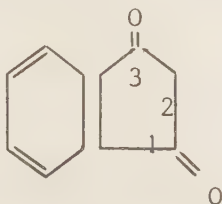
a) Nature des anti-vitamines K

La structure chimique des anti-vitamines K est construite autour des deux noyaux de base, le noyau coumarinique et le noyau indane dione (1, 3).

- Le noyau coumarinique est constitué d'un cycle benzénique associé à un cycle de 5 carbones et un oxygène. Ce noyau "coumarine" substance extractive du mélilot, n'a aucune action anti-coagulante. Celle-ci ne paraît conférée à cette molécule que par l'hydroxylation en 4 réalisant ainsi la 4-hydroxycoumarine, base véritable de la série des anti-vitamines K.



- Le noyau INDANE DIONE, trouvé par synthèse par MEUNIER, MENTZER et MOLHO (Lyon) 1947 est très voisin du noyau coumarinique. Le cycle benzénique persiste et au cycle à 5 carbones et 1 oxygène est substitué un cycle penta-carbonique simple. La structure de ce noyau est très voisine de celle de la coumarine. Une oenolisation en 1 et 3 lui donne son action anticoagulante.



A partir de ces noyaux, ont été synthétisées un certain nombre de substances chimiques possédant une action anti-vitamine K dont la variabilité justifie les diverses personnalités de ces anti-vitamines K.

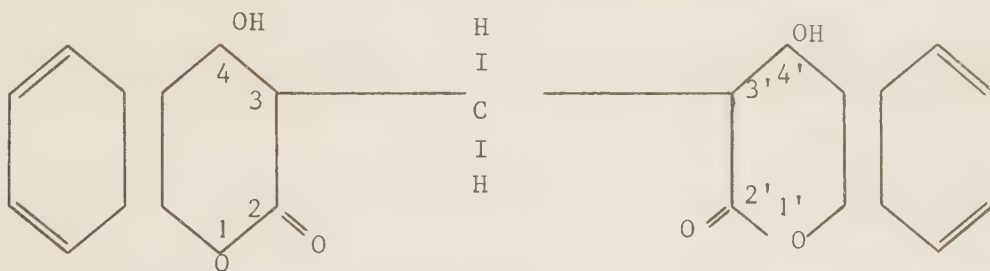
1- Les dérivés coumariniques

Ils se divisent eux-mêmes en deux groupes selon qu'ils possèdent un ou deux noyaux coumariniques. Ainsi distingue-t-on les dicoumariniques et les coumariniques simples.

a) Les dicoumariniques

Ces substances sont caractérisées par l'existence de deux noyaux coumariniques reliés par un pont méthylène accroché en 3.

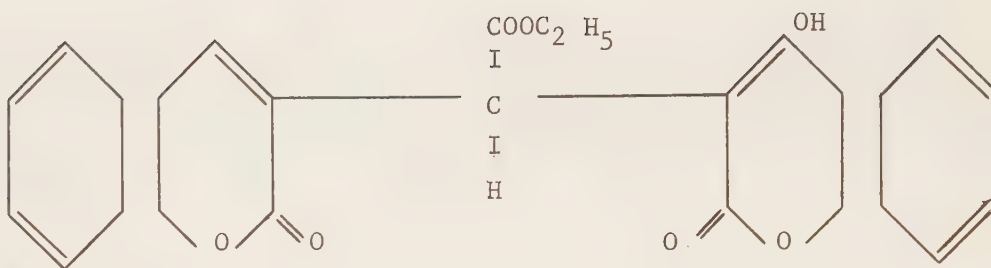
1- la formule la plus simple est celle du dicoumarol, dont la définition chimique est : "3-3'-Méthylène-bis-4-4' hydroxycoumarine".



Ce corps avait été d'ailleurs synthétisé par AMSCHUTZ en 1908 à partir du noyau coumarine trouvé dans le mélilot, bien avant que ne soit connu l'effet nocif du mélilot moisi sur le bétail canadien. Mais aucune utilisation thérapeutique n'en avait découlé (BACQ).

Un sel de lithium de cette substance est commercialisé en France sous le nom d'anathrombase par les laboratoires AUCLAIR : ce médicament se présente sous la forme de dragées dosées à 100 mg, la dose moyenne est de 1 à 2 comprimés par jour.

2- "l'ester éthylique de l'acide 3-3'-carboxy-méthylène-bis (4 hydroxycoumarine)" encore appelé dicoumarinyl-acétate d'éthyle ou ethyl-biscoumacétate a été synthétisé par LINK en 1941 et utilisé pour la première fois en thérapeutique par ROSICKY en 1944.



Il est proposé en France par deux laboratoires sous des noms différents nécessités par un dosage variable dans la présentation.

- TROMEXANE (Laboratoire GEIGY) : comprimé sécable de 300 mg de substance active - posologie moyenne de 1 à 2 comprimés par jour.
- ETHYL-DICOUMAROL (Laboratoire AUCLAIR) : comprimé de 150 mg.
- STABILENE (Laboratoire AUCLAIR) : dragée dosée à 75 mg.

Cet éventail important d'un seul médicament très intéressant sous l'angle de ses propriétés pharmacologiques, loin de compliquer la prescription médicale, est au contraire très utile pour obtenir une posologie nuancée.

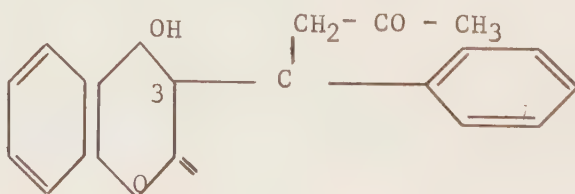
3- Le méthoxy-coumarinyl-éthane ou plus précisément le "1-méthoxy-bis-(4hydroxycoumarine)2-2' éthane" est un produit voisin du précédent, qui est commercialisé sous le nom de DICOUMOXYL par les laboratoires DEROL. Il s'agit de comprimés dosés à 50 mg, la posologie moyenne est de 1 à 2 comprimés par 24 heures.

4- Le méthyl-Thio-propylidène-dicoumarine ou 3-3'-méthyl-thio-propylidène bis-4-hydroxycoumarine est présenté sous le nom de THIOCOUMAR par les laboratoires Valpan ; ce sont des comprimés sécables dosés à 400 mg, dont la posologie quotidienne moyenne est de 1 à 2 comprimés.

b) Les mono-coumariniques

Ne possédant qu'un seul noyau 4 hydroxy-coumarine, ce sont des composés asymétriques.

1- La "phényl-acétyl-éthyl-4 hydroxycoumarine" ou encore "3 alpha-acétonyl-benzyl-4 hydroxycoumarine" a été synthétisée par LINK et son équipe en 1942. Appelée WARFARINE ou COUMAFENE cette substance est utilisée comme raticide, mais c'est seulement son sel sodique qui est utilisé en thérapeutique sous le nom de "Warfarine sodium" ou "Coumadin" et spécialisé en France par le laboratoire Toraude sous le nom de "Coumadine".

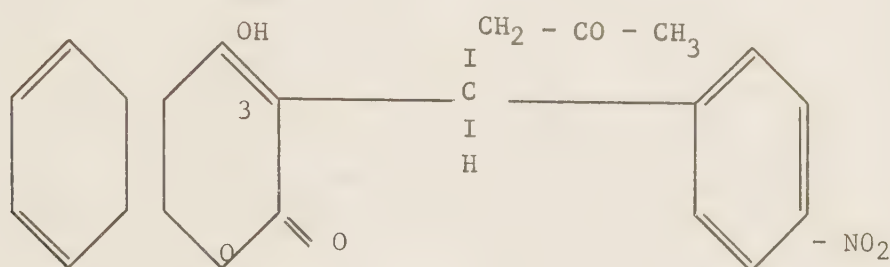


Le laboratoire présente d'ailleurs deux dosages de son médicament : comprimés à 10 mg (séccables) et comprimés à 2 mg. La posologie moyenne d'entretien se situe entre 5 et 10 mg d'au l'intérêt de ce double dosage.

Il existe aussi une forme injectable de ce produit (ampoule dosée à 75 mg pour intra-veineuse) mais elle n'est pas commercialisée en France.

En Union Soviétique, un dérivé de la Warfarine, la Méthylwarfarine appelée "Nafarine" semble être utilisée actuellement à une large échelle.

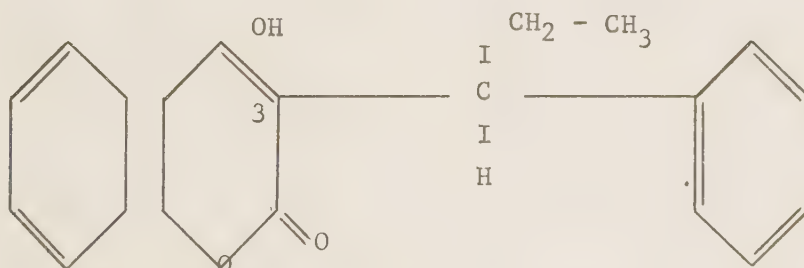
2- La nitro-phényl-acétyl-éthyl-4 hydroxycoumarine ou encore 3 (Alpha-acétonyl-p-nitrobenzyl)-4 hydroxycoumarine plus connue sous le nom d'acénocoumarine a été synthétisée en 1950 par STROLL et LITVAN.



Cette substance est présentée d'une part par le laboratoire Geigy sous le nom de SINTROM en comprimés dosés à 4 mg, posologie moyenne d'entretien de l'ordre de 1/2 à 1 comprimé par jour, d'autre part par le laboratoire Delalande sous le nom d'Adoisine, comprimé à 5 mg, posologie moyenne 1 à 2 comprimés.

3- Parmi les autres composés asymétriques, il existe deux autres corps non encore commercialisés en France.

. la 3 (alpha-éthyl-benzyl)-4 hydroxycoumarine, synthétisée. par GRUSSNER, HEGEDUS et WINTERSTEIN est plus connue sous son nom de spécialité MARCOUMAR ou LIQUAMAR.



Il existe sous forme de comprimés dosés à 3 mg ; la posologie moyenne est de 1 à 2 mg.

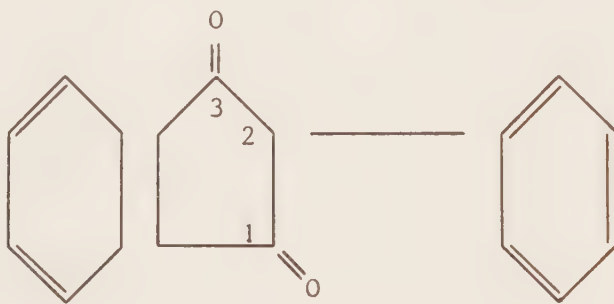
- La 3-4 (2'-méthyl-2'-méthoxy 4' phényl) di-hydropyranocoumarine, autre substance synthétisée par LINK est spécialisée sous le nom de CYCLOCOUMAROL. Ce n'est pas un anti-coagulant très utilisé.

2- Les dérivés de l'INDANE DIONE

Selon le radical associé au noyau indane dione, on dispose des produits suivants :

a) La phényl-indane dione ou plus précisément 2 phényl-1, 3 indane-Dione

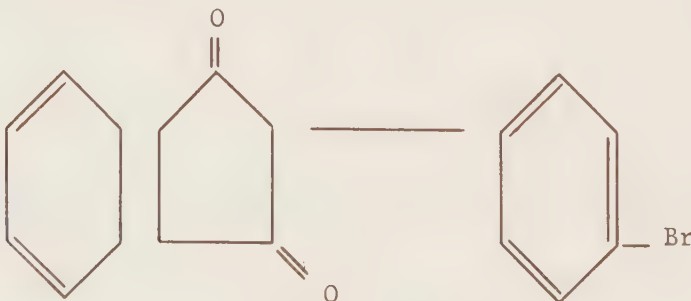
connue aussi sous le nom de phénindione (U.S.A.) et sous l'abréviation "P.I.D.", a été synthétisée à Lyon en 1947 par MEUNIER et ses collaborateurs.



Elle est présentée en France par les Laboratoires OBERVAL sous le nom de pindione et à l'étranger sous le nom de danilone.

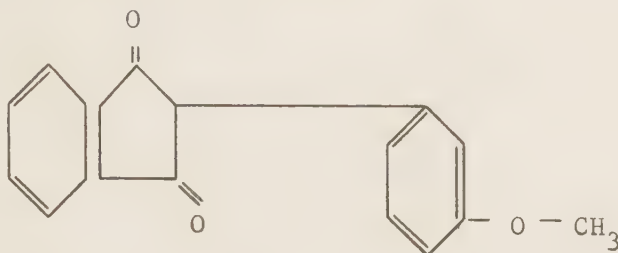
Il s'agit de comprimés dosés à 50 mg, dont la posologie moyenne s'établit de 1 à 1 1/2 comprimé par jour.

b) Labromo-phényl-indane-dione ou 2 bromo-phényl-1,3 indane dione est préparé en France par le laboratoire Pharmacotechnic sous le nom de Fluidane. On la connaît sous le nom d'halinone aux U.S.A.



Les comprimés sont dosés à 2 mg et la posologie moyenne d'entretien est de 1 à 2 comprimés par jour.

c) L'anisylindane dione ou 2 para anisyl 1,3 indane dione est présentée en France par le laboratoire Unilabo sous le nom d'Unidone. Elle est connue aux U.S.A. sous le nom d'anisindione ou miradione.

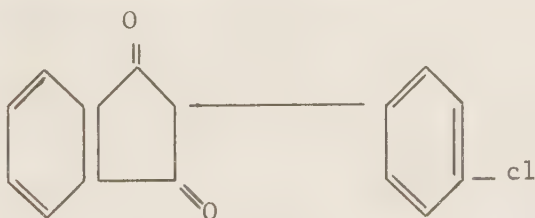


Il s'agit de comprimés sécables de 50 mg dont la posologie moyenne d'entretien s'établit entre 1/2 et 1 comprimé par jour.

d) Il existe encore deux autres dérivés du Noyau indane-dione. Mais ils ne pas commercialisés en France.

. La 2 diphénylacétyl 1,3 indane dione ou diphenadion connu sous son nom de spécialité DIPAXI N : posologie moyenne : 5 mg.

. Le chlorophényl indane dione spécialisé en Italie sous le nom d'indaliton. L'adjonction de l'ion chlore en position para donne une substance 50 fois plus active que la molécule primitive (MATHIEU et HADOT). Le médicament se présente sous forme de comprimés de 4 mg dont la dose d'entretien est de l'ordre de 1/2 à 1 comprimé et demi.



Au point de vue métabolique, les anti-vitamines K ont une résorption digestive, un passage plasmatique et une excrétion urinaire.

B - MODE D'ACTION

1°/ Rappel de l'action de la vitamine K

Classiquement, la vitamine K (Koagulation vitamin) intervient au niveau du métabolisme de la cellule hépatique, probablement en qualité de coenzyme ou comme constituant de ce coenzyme, pour déclencher la synthèse de trois sur quatre des facteurs du complexe prothrombinique : la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur Stuart-Prower et aussi du facteur anti-hémophilique B. Cette action sur les facteurs de coagulation connue depuis de nombreuses années n'est cependant pas élucidée dans son mécanisme intime. Récemment, à la lumière des précisions sur le schéma de "l'opéron" avec l'action respective des gènes effecteurs, régulateurs et répresseurs, selon les travaux de Jacob et Monod, une nouvelle hypothèse a été proposée. A l'état normal, la vitamine K aurait pour seul effet de s'opposer à l'action du gène répresseur, lequel inhibe le gène effecteur responsable de la sécrétion des quatre facteurs II, VII, IX, et X.

2°/ Explication du mécanisme de l'intervention de l'anti-vitamine K

La molécule de dicoumarine contient la solution du problème. La dicoumarine, première anti-vitamine K connue, a été isolée dans le mélilot ou trèfle doux (Sweet clover) moisi, responsable du syndrome hémorragique des troupeaux américains. Or dans le mélilot ou trèfle doux sec existe la coumarine substance à laquelle cette plante doit son odeur agréable ; cette coumarine ne possède aucune activité nocive.

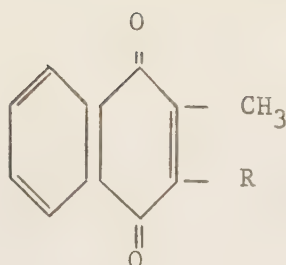
La molécule de coumarine est donc redoublée de façon à constituer la molécule dicoumarine, et donne naissance de ce fait à une substance à activité anti-coagulante.

Les mécanismes intermédiaires sont maintenant déterminés : au cours de la fermentation du foin, la coumarine se transforme d'abord en hydroxy-coumarine puis en méthyl-hydroxycoumarine : paradoxalement, cette substance est douée de propriétés vitaminiques K. La duplication de cette dernière molécule, arrangée grâce à un pont méthylène aboutit à la dicoumarine, connue en thérapeutique sous le nom de DICOUMAROL.

A la découverte de cette substance, la symétrie de sa constitution avait été considérée comme la cause de l'action anti-coagulante. Mais, cette hypothèse initiale n'est plus admise depuis que les dérivés mono-coumariniques ont fait la preuve de leur efficacité.

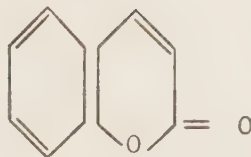
Le tableau suivant rend compte de l'évolution subie, à partir de la molécule initiale de coumarine. La comparaison des formules développées des dérivés coumariniques avec celle du noyau NAPHTHOQUINONE, constitutif de la série des vitamines K, est d'ailleurs démonstrative.

Vitamine K
(Koagulation Vitamin)

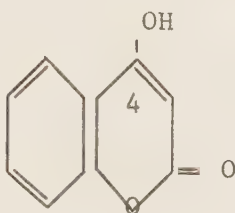


Radical variable
expliquant les différentes
variétés K₁ K₂ K₄

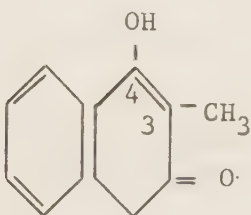
Coumarine
(Structure globale très
proche de vitamine K)



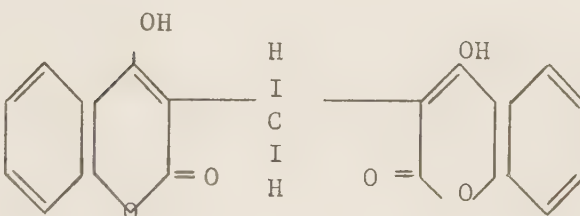
Hydroxycoumarine



Méthyl
hydroxycoumarine



Duplication de la
méthyl hydroxycoumarine
DICOUMAROL
(douée de propriété
antivitaminique K)



L'ensemble des auteurs admet que la similitude de structure entre la vitamine K et la demi-molécule de dicoumarol entraîne entre ces deux substances un "antagonisme compétitif". L'organisme se trouve "dérouté" dans des facteurs de coagulation par l'intervention d'une molécule étrangère, semblable chimiquement à la substance indispensable mais qui détourne du métabolisme normal. Ce mode d'action explique le caractère progressif de l'abaissement de la prothrombine et des autres facteurs. L'adjonction de vitamine K, à posologie adaptée, permet toutefois d'antagoniser cet effet anti-coagulant.

Dans le cadre de l'explication génique de l'action de la vitamine K, les substances anti-vitaminiques permettraient alors à l'effet du gène répresseur de s'exercer et de diminuer la production des facteurs de la coagulation.

Ce mécanisme explique l'action lente à se manifester des anti-vitamines K ainsi que la persistance de leur efficacité lorsque le traitement doit être brutalement interrompu. Période de latence et durée d'action prolongée sont les deux caractéristiques qui font des anti-vitamines des anticoagulants à action retardée.

3°/ Modalités de l'activité anti-vitaminique K

a) L'effet pharmacologique-type

Les différentes anti-vitamines K ne sont pas anticoagulantes par elles-mêmes car, mises en présence de sang in vitro, elles ne retardent nullement sa coagulation. C'est vraisemblablement par une intervention directe au niveau de la cellule hépatique que ces substances agissent.

Les dérivés de la coumarine et les dérivés de l'indane dione exercent en effet une dépression de la production des facteurs plasmatiques de la coagulation, synthétisés dans le foie sous l'effet de la vitamine K. Il s'agit d'abord de la prothrombine (facteur II) dont la "position carrefour" au cours de la coagulation rend son atteinte dominante, mais aussi d'autres facteurs thromboplastiniques : proconvertine (facteur VII), facteur anti-hémophilique B (facteur IX), facteur STUART-PROWER (facteur X).

On admet que la prothrombine et la proconvertine sont les premiers inhibés, leur taux s'abaisse dès les premières heures. La chute de la proconvertine précède celle de la prothrombine et se manifeste aussi de façon plus intense. Quant aux facteurs IC et C, ils ne s'abaissent qu'au bout de 7 à 10 jours de traitement continu et le X plus intensément que le IX.

D'autres auteurs n'admettent pas cet ordre. Ils pensent que la convertine est certes la première à subir les conséquences de l'action anti-métabolique des anti-vitamines K mais ils classent les autres facteurs affectés selon la chronologie suivante : IX, X et II.

Cet effet, intéressant sur le plan physiologique et pharmacologique est, cependant, à l'origine même de leur grande difficulté d'application thérapeutique, chaque organisme réagissant de façon différente à une dose donnée de substance, d'autant plus que chaque facteur intéressé à son propre métabolisme. Pour J.P. SOULIER, "une fois la synthèse hépatique plus ou moins suspendue par l'anti-vitamine K, chaque facteur décroît avec une demi-vie qui lui est propre, trois heures pour le facteur VII, vingt quatre heures pour le facteur IX, trente à trente-six heures pour le facteur II".

Les anti-vitamines K possèdent deux autres actions physiologiques minimales mais qui influencent les processus d'hémostase.

- diminution de l'adhésivité plaquettaire, qui s'ajoute à l'action anti-coagulante,
- action vaso-dilatatrice capillaire des dérivés coumariniques avec augmentation de la perméabilité capillaire : une efficacité excessive pourra conduire à l'apparition d'un purpura purement vasculaire, aggravé par l'hypoprothrombinémie.

b) Etude chronologique de l'action anticoagulante.

Il convient de distinguer l'effet anticoagulant obtenu par administration d'une dose unique de celui constaté lors d'un traitement continu.

L'action d'une dose unique d'antivitamines K sur le temps de QUICK se traduit sous la forme d'une courbe en U avec quatre segments.

- un segment horizontal qui correspond au temps de latence, il a une durée très variable selon le produit administré, de 6 à 24 heures,
 - un segment descendant d'une durée variable 12 à 48 heures.
 - un segment en cupule correspondant au maximum d'efficacité de l'anti-vitamine K, sa durée varie entre 4 et 24 heures,
- un segment ascendant de pente plus ou moins rapide variant du simple (24 heures) au triple (72 heures).

C'est d'après ces critères, temps de latence, durée totale de l'action du médicament, temps nécessaire pour le retour à la normale du taux de prothrombine que l'on peut classer les différentes anti-vitamines en trois groupes. On distingue :

1 - Médications à action rapide et courte

Leur temps de latence varie de 4 à 6 heures ; l'abaissement maximum du taux de prothrombine a lieu entre 24 et 36 heures ; la normalisation se fait en trois jours.

Figurent dans ce groupe :

- l'éthyl dicoumarol (tromexane, stabilène),
- la phényl-indane-dione (pindione).

2 - Médications à action intermédiaire semi-rapide

Leur temps de latence est situé entre 6 et 12 heures. Mais l'abaissement maximum du taux de prothrombine n'a lieu qu'entre la 36e et 48e heure. La normalisation se fait en 4 jours. Dans ce groupe, on trouve :

- l'acénocoumarine (sintrom, adoisine),
- l'anisylindanedione (unidone);
- le méthoxycoumarinyléthane (dicoumoxyl),
- le méthyl thiopropylidène dicoumarine (thiocoumar).

3 - Médications à action retardée et prolongée

Leur temps de latence nécessite 12 à 24 heures. Le taux de prothrombine minimum n'est obtenu qu'entre le 2e et 3e jour et il faut 5 à 6 jours pour qu'il revienne à la normale :

- la warfarine sodique (coumadine)
- le dicoumarol (anathrombase)
- la bromophényl indane dione (fluidane)

En pratique, pour obtenir un effet thérapeutique durable, le médicament doit être prescrit régulièrement avec une prise chaque jour. Ainsi les doses répétées quotidiennement permettent après tâtonnements, d'obtenir un taux de prothrombine bas de façon constante.

4°/ Rapports entre les données du métabolisme des anti-vitamines K et leur effet anti-coagulant

L'efficacité de l'anti-vitamine K mesurée par le temps de Quick est proportionnelle au taux plasmatique (O'REILLY 1950). D'autre part, la durée d'action d'une anti-vitamine K, le temps de latence nécessaire à l'obtention de cette action, sont parallèles à la durée du passage plasmatique de la médication. De plus, le pouvoir anti-coagulant des anti-vitamines K dépend de leur efficacité pour le site récepteur hépatique. Les difficultés rencontrées en clinique pour établir une hypocoagulabilité constante sont expliquées par les variations de ce tropisme hépatique.

5°/ Interprétation des variations de l'activité anti-coagulante des anti-vitamines K

a) Les variations individuelles

Tous les auteurs admettent les faits suivants :

- pour obtenir une activité anti-coagulante constante, il est nécessaire d'adapter continuellement la dose,
- d'autre part, en maintenant la même posologie, on observe des variations brutales du taux de prothrombine (KOCH-WESER).

Les changements dans le régime diététique modifient l'absorption intestinale des médicaments. Ici les variations de l'absorption vont porter non sur l'anti-vitamine K, dont le passage paraît s'effectuer par simple diffusion mais sur la vitamine K provenant à la fois de l'alimentation et de la synthèse bactérienne, à partir de la flore intestinale. Les affections pathologiques, en particulier les maladies fébriles, cachectisantes, avec insuffisance rénale ou troubles circulatoires peuvent conduire à une diminution de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation. Il existe enfin des individus qui soit spontanément, soit sous l'effet de facteurs génétiques (cas familiaux) sont insensibles aux anti-vitamines K. Peut-être faut-il imputer cette anomalie à un défaut de résorption intestinale ou bien expliquer l'insuffisance de l'organisme par une hypothétique absence de gène répresseur.

b) Mais les plus graves des variations observées au cours des traitements par les antivitamines K sont celles en rapport avec une thérapeutique associée ou intercurrente.

1- Substances potentialisant l'action des antivitamines K

Certaines agissent au niveau de la lumière intestinale en diminuant la synthèse de vitamine K par leur effet de destruction bactérienne : c'est le cas surtout des tétracyclines, de leurs dérivés et du chloramphénicol. Cette action n'a en réalité que peu d'incidence en clinique.

D'autres substances acides, vont se lier solidement aux protéines plasmatiques, rompant l'union de celles-ci avec les anti-vitamines K et les déplaçant de leur albumin binding site. Il en résulte une élévation du taux plasmatique d'anticoagulant libre, d'où une forte concentration au niveau de la cellule hépatique. Ceci aboutit à une chute de la production des facteurs de coagulation. Ainsi agissent la phénylbutazone, ses dérivés et substances voisines, dont la prescription concomitante peut être responsable d'hémorragies par hypoprothrombinémie excessive.

Certains médicaments interviennent au niveau du métabolisme de dégradation des anti-vitamines K en le retardant, soit en inhibant les enzymes qui en sont chargés, soit en entrant en compétition avec eux. Ainsi le phényramidol, la pyrazolone et la diphényl-hydantoïne potentialisent l'action des anti-vitamines K.

D'autres substances augmentent l'hypoprothrombinémie des antivitamines K, soit par action synergique comme la quinine et la quinidine, soit par augmentation de l'affinité du récepteur à l'anticoagulant comme par la D. Thyroxine, le clofibrate et les stéroïdes anabolisants. L'hydrochlorothiazide, l'acide éthacynique, l'indométhacine, la benziodarone ont le même effet d'aggravation de l'hypoprothrombinémie.

Enfin certains produits comme les salicylés ont par eux-mêmes un effet hypoprothrombinémiant.

2- Substances antagonistes

Elles sont moins nombreuses. Il s'agit surtout de substances hypnotiques (barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide), mais aussi de la griséofulvine, des sulfamides (LABARRE).

Ces médicaments agiraient en augmentant la dégradation des dérivés coumariniques d'où leur disparition rapide de leur lieu d'action électif, le foie et apparition de la résistance aux antivitamines K.

Un autre accident plus grave peut être attribué à ces substances antagonistes : leur interruption brusque va entraîner une efficacité accrue de l'anti-vitamine K administrée, d'où un effondrement du taux de prothrombine avec risque hémorragique important.

6° / Conclusions

Les anti-vitamines K interviennent de façon très précoce dans le système en chaîne de la coagulation. Ils ne peuvent donc modifier un processus où interviennent à la fois vasoconstriction, hyperplaquettose et excès de fibrine.

Les anti-vitamines n'ont par conséquent aucune action sur la thrombose en phase aiguë. Par contre leur utilisation permet de prévoir la thrombose, en augmentant la fluidité du sang, en minimisant l'action anormalement exacerbée des thromboplastines sur la prothrombine puisque celle-ci est basse, et aussi en diminuant l'adhésivité plaquettaire.

C'est donc presque uniquement à titre préventif que doivent être utilisés les anti-vitamines K, pour empêcher l'apparition, l'extension ou la reproduction du processus thrombosant, quelle qu'en soit l'étiologie.

=====

/ IV - CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTI-COAGULANT /

=====

Toute prescription d'une thérapeutique anti-coagulante doit être précédée d'une estimation préalable du risque, essentiellement hémorragique, lié à l'administration de ces drogues. Cette analyse se fonde sur la connaissance clinique complète du malade, l'étude soigneuse de ses antécédents pathologiques et si possible, l'interprétation d'un bilan biologique de l'hémostase.

La décision doit résulter de la certitude que les avantages du traitement anti-coagulant, dans un cas précis, l'emportent sur des risques potentiels. Cette alternative est facile à lever lorsque le malade ne présente aucune tare apparente. Il en va tout autrement lorsque la notion d'une contre-indication se révèle dans un cadre complexe. Certaines associations pathologiques rendent un traitement anti-coagulant dangereux. Encore les circonstances particulières rendent-elles son exclusion plus ou moins formelle.

Shématiquement, l'ensemble des contre-indications du traitement anti-coagulant dépend de deux causes :

A/ Le risque hémorragique résulte d'une altération préalable de la fonction hémostatique

- Entrent dans ce cadre les affections qui induisent une fragilité vasculaire : en particulier l'hypertension artérielle à pression diastolique élevée, l'athéromatose systématisée ; ces affections altèrent la résistance vasculaire et doivent être mises sur le même plan que les diathèses hémorragiques constitutionnelles qui allongent le temps de saignement. Le risque encouru dans l'hypertension artérielle dépend moins d'un seuil manométrique difficile à définir que de cette notion de fragilité vasculaire qu'un examen du fond d'oeil permettra de préciser.

- En considérant le déroulement chronologique du mécanisme normal de l'hémostase, s'inscrivent les affections plaquettaires, thrombocytopénies, thrombopathies... L'histoire pathologique du malade, les indications fournies par les tests de coagulabilité apportent des arguments. L'existence d'une coagulopathie peut induire un état d'hypocoagulabilité spontanée qui n'écarte pas pour autant le risque thrombotique.

- Au stade de la thromboplastinoformation, la notion d'un syndrome hémophilique intervient en pratique très rarement pour récuser un traitement anticoagulant.

- Au stade de la thrombino-formation par contre, la notion d'une hypoprothrombinémie spontanée antérieure à tout traitement anticoagulant, est rencontré très souvent. L'insuffisance cellulaire hépatique des sujets précirrhotiques ou cirrhotiques confirmés, des cardiaques en décompensation droite, des ictériques, des dénutris, détermine un défaut de synthèse de la prothrombine. Un taux du complexe prothrombique franchement bas exigera une abstention thérapeutique. Un abaissement modéré rendra le traitement possible sous réserve d'une adaptation soigneuse de la posologie.

Il est important de connaître aussi les médicaments qui interviennent sur la genèse du complexe prothrombique. L'adrénaline à fortes doses, les hormones thyroïdiennes, l'isoniazide, les dérivés de l'I.M.A.O., les narcotiques administrés longtemps, les oestrogènes, les phénothiazines, ont un effet hypoprothrombinémique. L'aspirine met en jeu un mécanisme mixte : elle agit surtout sur le temps de saignement, accessoirement sur le complexe prothrombique. De même les antibiotiques ont une action hypocoagulante indirecte et diminuent la production de la vitamine K 1 par déséquilibre de la flore intestinale. Une alimentation pauvre en feuilles vertes, les divers syndromes de diarrhée chronique, perturbent l'absorption de cette vitamine nécessaire à la synthèse prothrombique.

Une insuffisance rénale chronique peut interférer d'une manière similaire en provoquant une élimination irrégulière ou une rétention de la drogue anti-coagulante avec des répercussions biologiques inattendues.

Le problème des intrications médicamenteuses sera résolu par l'exclusion formelle de tout produit susceptible d'interférer sur l'équilibre de la coagulation, le rôle principal revenant le plus souvent au traitement anti-coagulant. L'incidence d'un état pathologique sera déterminée par son éventuelle réversibilité.

- Au stade de la fibrinoformation, des perturbations telles que les fibrinopénies majeures, les fibrinolyse éliminent toute éventualité de traitement anti-coagulant. L'intrication de phénomènes de thromboses et de fibrinolyse n'est pas, en effet, exceptionnelle.

Les fibrinolyse provoquées par les thérapeutiques thrombolytiques à la streptokinase contre-indiquent l'emploi simultané d'une médication anti-coagulante susceptible d'induire des hémorragies cataclysmiques.

Certaines fibrinolyse par contre sont paradoxalement accessibles à une thérapeutique héparinique. C'est le cas du syndrome de coagulation intra-vasculaire. Un tableau hémorragique révèle ce syndrome observé d'une façon très rare en pathologie obstétricale (rétention du fœtus mort in utero, môle hydatiforme, embolie amniotique...), au cours de certaines hémolyses, d'hétopathies malignes, dans l'évolution de certains syndromes de "choc" syndrome de Waterhouse-Friderichsen, syndrome de Moskowicz. L'impact biologique est déterminé par l'éclosion de formations fibrineuses se répandant d'une manière diffuse à l'intérieur des axes vasculaires sans pour autant provoquer leur occlusion complète. La constatation d'une hyper-coagulabilité intense associée à une baisse du taux de fibrinogène doit faire soupçonner le diagnostic. Le traitement, en dépit de la fibrinopénie, repose sur l'administration de l'héparine destinée à attaquer les formations fibrineuses qui tapissent la lumière endothéliale et empêchent l'action des facteurs pariétaux de la coagulation. Des injections de fibrinogène et des transfusions doivent compléter la thérapeutique.

B/ Le risque hémorragique résulte de la présence d'un facteur local de saignement

- Entrent dans ce cadre un traumatisme local, la pratique d'injections médicamenteuses intra-musculaires répétées, d'infiltrations profondes, l'exécution de gestes chirurgicaux sans hémostase contrôlée, les avulsions dentaires.

- En dehors de ces contre-indications manifestes, divers états pathologiques déterminant un facteur lésionnel et hémorragique doivent être étudiés. Les

Les affections du système nerveux central et de ses annexes sensorielles doivent inciter à la plus grande prudence.

- En règle, la notion d'une affection néoplasique en évolution, quelque soit son siège, pulmonaire, digestif, génito-urinaire représente une contre-indication assez formelle au traitement anticoagulant pourtant suggéré par de fréquents troubles thrombotiques, car les risques l'emportent sur les éventuels avantages.

Une tuberculose pulmonaire évolutive, surtout lorsqu'elle s'accompagne d'une lésion ulcéreuse contre-indique l'usage des anticoagulants.

En pathologie digestive, des affections organiques telles que les hernies hiatales, les hémorroïdes, peuvent déterminer des hémorragies qui par leur répétition plus que par leur abondance, peuvent exclure le traitement anticoagulant.

Mais le problème le plus difficile, en raison de sa gravité est imputable aux localisations de la maladie ulcéreuse. A l'unanimité, les gastro-entérologues écartent l'usage de tout anticoagulant chez un ulcéreux en poussée évolutive. Lorsque la maladie ulcéreuse est stabilisée, certains auteurs récusent systématiquement cette possibilité thérapeutique. D'autres sont plus nuancés. Ils admettent la poursuite d'un traitement anticoagulant sous couvert d'un traitement anti-ulcéreux régulier et strict tout en assurant une surveillance précise de l'état digestif et de la thérapeutique anti-coagulante.

En pathologie urinaire, certaines affections vésicales hémorragiques en dehors de toute localisation tumorale maligne, peuvent exclure d'une manière temporaire ou définitive l'usage des anticoagulants. Il en est de même pour bon nombre de lithiases rénales ou vésicales.

En gynécologie, la présence d'un fibrome hémorragique contre-indique aussi ce traitement.

Il convient également d'insister sur le rôle si souvent révélateur d'une thérapeutique anticoagulante établie chez un sujet dont la lésion locale n'avait jamais fait sa preuve. Une exploration systématique de l'appareil dans le territoire duquel s'est manifestée une hémorragie sous traitement anticoagulant s'impose, lorsque cet accident hémorragique est apparu isolément sans contexte ou sans perturbation biologique excessive. Ainsi, sera révélée à postériori la notion d'une contre-indication imprévisible.

Le problème des contre-indications de la thérapeutique anticoagulante ne peut ainsi être envisagé de façon catégorique. Des conditions particulières, telles qu'un accident thrombo-embolique, dramatiques, peuvent parfois amener à transiger vis-à-vis de principes dont le bien-fondé doit toujours être considéré.

V - INCIDENTS ET ACCIDENTS DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

Les anticoagulants sont destinés à instituer et à maintenir un état d'hypo-coagulabilité sanguine suffisant pour prévenir la consitution de thromboses vasculaires, leur extension et leur organisation losrqu'elles sont déjà cons-tituées, leur récidence quand elles sont stabilisées.

Pendant plus de vingt ans, ils ont constitué la seule thérapeutique efficace contre les maladies thrombosantes. Depuis quelques années, les fibrinolytiques ont été institués non pour prévenir la coagulation mais pour en traiter les conséquences. Ils ne peuvent donc entrer dans le cadre de cette étude. Seuls nous analyserons les anti-coagulants, médicaments utilisés depuis longtemps, à propos desquels un recul suffisant permet d'établir la synthèse de leur utilisation et des inconvénients attachés à tout traitement efficace.

Ces inconvénients relèvent d'abord du surdosage absolu ou relatif : il s'a-git d'hémorragies qui constituent les accidents les plus fréquents et donc les plus redoutables.

D'autre part, on observe des accident non hémorragiques liés à la structure du médicament, héparine ou anti-vitamine K : accidents d'intolérance, de sen-sibilisation ou de toxicité propre. Statistiquement, ils sont rares. Leur importance dépend des difficultés de diagnostic qu'ils soulèvent. L'étatd'hy-pocoagulabilité sur lequel ils interviennent leur confère parfois, comme dans les nécroses cutanées, un caractère hémorragique. Toute distinction patho-génique rigide peut paraître artificielle. Cependant pour la clarté de l'expo-sé, il est plus classique de considérer à part accidents hémorragiques et accidents non hémorragiques.

A - INCIDENTS ET ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES

De gravité variable, les accidents hémorragiques représentent la cause majeure de mortalité au cours des traitements anti-coagulants.

FREQUENCE

Toute synthèse statistique ne peut qu'être approximative car les critères va-rient selon les auteurs. Certains retiennent des saignements mineurs que d'autres abandonnent. L'évaluation des indications, l'appréciation des contre-indications, les conditions d'utilisation et de surveillance varient aussi. Par ailleurs, les anti-coagulants constituant une thérapeutique largement répandue ceux qui les utilisent le plus sont souvent ceux qui ont le moins tendance à en noter les inconvénients. Enfin, les chiffres publiés rapportent souvent des pourcentages d'hémorragies observées par rapport au nombre de malades traités sans tenir compte de la durée du traitement. Or, le risque doit être calculé par rapport à l'unité de temps et chiffré en nombre d'hémorragies pour une cer-taine durée de traitement et par malade. Jean BERNARD et J.L. BEAUMONT choisi-sent une période de 100 jours. J.P. DELAHAYE, R. LOIRE et A. GONIN prennent

l'année comme unité, et, comparant leurs données à celles de la littérature de 1957 à 1964, ils donnent des chiffres variant de 0,06 (FORD CONNEL) à 0,30 (POLLARD et coll.). Autrement dit on observe de 6 à 30 hémorragies sur 100 malades traités pendant un an.

Le risque d'hémorragie mortelle est plus facile à évaluer. Il se situe entre 0,003 (HARVARD et coll. ; NICHOL) et 0,015 (FORD CONNEL ; POLLARD et coll.). Donc, 3 à 15 malades sur 1000 traités pendant un an meurent d'hémorragie. Des statistiques établies par le même auteur portant sur de longues périodes suggèrent une tendance à la diminution du nombre des accidents. J. FAVRE-GILLY, par exemple, note 8 % d'hémorragies de 1948 à 1956 pour 400 cas traités et 2,5 % seulement de 1956 à 1966 pour 950 cas.

PHYSIO-PATHOLOGIE DES HÉMORRAGIES

J. BERNARD et J.L. BEAUMONT ont schématisé le mécanisme des hémorragies. Interviennent essentiellement d'une part l'hypocoagulabilité due à un surdosage absolu ou relatif, d'autre part un facteur hémorragique surajouté, local ou général.

1- Hypocoagulabilité pure

Le surdosage thérapeutique peut, à lui seul, expliquer le saignement à condition qu'il déprime suffisamment la coagulation. Mais ce surdosage peut ne pas être absolu et s'associer à d'autres causes d'hypocoagulabilité engendrées, par exemple, par un infarctus du myocarde ou un médicament sensibilisant. Certains états pathologiques comme l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale ou la dénutrition peuvent déprimer soit un facteur particulier soit un ensemble de facteurs hémostatiques. L'hypocoagulabilité pure serait responsable de 40 à 50 % des hémorragies mais J. ROSS et H.E. VAN JOOST font état d'un pourcentage de 26 %. J.L. BEAUMONT et A. TARRIT ont montré enfin que le saignement est inconstant même lorsque le sang est incoagulable. Dans la plupart des cas, un facteur complémentaire est donc nécessaire.

2- Facteurs hémorragiques complémentaires

a) Facteurs généraux : Il s'agit de troubles de l'hémostase portant sur le temps vasculaire comme dans l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, le diabète et toutes les affections entraînant une fragilité vasculaire. Certains médicaments, dont les anti-vitamines K, après administration prolongée, fragilisent les parois capillaires et constituent des causes surajoutées d'hémorragie.

b) Facteurs locaux : On les retrouve dans la moitié des cas environ. Ils peuvent être connus ou prévisibles dans les cas de foyers de nécrose ou de ramollissement dont la thrombose causale motive le traitement anti-coagulant. Ils peuvent au contraire être révélés par le traitement : c'est le cas de lésions digestives méconnues ou de malformations vasculaires cérébrales ayant passé inaperçues.

En réalité, les facteurs surajoutés constituent les bases mêmes du risque hémorragique, en supposant qu'une surveillance attentive puisse prévenir tout surdosage.

ETIOLOGIE DES HEMORRAGIES

I - Facteurs individuels

1) L'influence du sexe n'est pas primordiale. Le nombre d'accidents est surtout lié à la morbidité vasculaire plus importante chez l'homme que chez la femme.

2) L'âge intervient comme facteur de fragilisation vasculaire, en particulier au-delà de la soixantaine. G. MARCHAL et coll. ont démontré qu'il augmente l'hypersensibilité aux anticoagulants.

3) La sensibilité individuelle aux produits utilisés est très variable. Il s'agit souvent de résistances héréditaires. Il peut s'agir aussi d'hypersensibilité. G. MARCHAL et coll. définissent cette dernière comme l'efficacité exagérée de doses moindres que la limite inférieure de la posologie normale. Ils en trouvent 16 cas chez 225 malades soit 7 %. L'âge moyen de leur malades hypersensibles est de 71 ans et 6 mois pour une population de 59 ans et 5 mois d'âge moyen.

4) Les maladies de la coagulation constituent un élément certain d'hypersensibilité. Elles sont rarement congénitales, certaines simulant d'ailleurs les accidents des antivitamines K (NOUR-ELDIN et WILKINSON). Elles sont beaucoup plus souvent acquises, notamment d'origine hépatique.

II - Médicaments associés

Ils prennent une part de plus en plus importante dans l'étiologie du risque hémorragique. Les malades soumis aux anticoagulants reçoivent souvent d'autres thérapeutiques. Leurs interactions doivent être bien connues et la liste des incompatibilités médicamenteuses sans cesse mise à jour. Avec les anticoagulants, deux types d'action sont possibles :

1°/ La potentialisation de l'anticoagulant dont les doses normales deviennent excessives.

2°/ L'inhibition de l'anticoagulant qui nécessite un surdosage. Le risque hémorragique intervient à la suppression du médicament inhibiteur.

1- Potentialisation des anticoagulants

a) Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires en général, sont dangereux. À leur tête, figurent l'aspirine et les salicylés, suivis des dérivés pyrazolés et de l'indométhacine ; les corticoïdes n'interviennent qu'à titre indirect et accessoire.

Les salicylés provoquent chez le rat une hypoprothrombinémie, par inhibition directe de la synthèse du complexe prothrombinique dans la cellule hépatique. Chez l'homme, ils agiraient par altération du temps plaquettaire de l'hémostase en provoquant une perte de l'adhésivité des plaquettes dont différentes altérations morphologiques ont été décrites. L'allongement du temps de saignement en est la traduction clinique la plus évidente. Il ne s'accompagne ni d'altération de la résistance capillaire ni de modification des divers temps de la coagulation. L'aspirine, les salicylates, l'acide para-amino-salicylique sont toxiques seulement chez les malades fragilisés ; l'aspirine est souvent prise sans avis médical.

Héparine et antivitamines K présentent d'ailleurs des risques similaires. La tendance des salicylés à induire des lésions gastriques multiplie les risques.

Les pyrazolés n'ont sans doute pas d'action directe sur la coagulation. Ils accentuent pourtant de façon importante l'effet hypoprothrombinémiant des anti-vitamines K. Cet effet a été observé indifféremment avec la phénylbutazone et l'hydroxy-phénylbutazone.

L'indométhacine agit comme les pyrazolés.

Les corticoïdes semblent plus dangereux par les risques de lésions digestives qu'ils peuvent créer ou réveiller que par leur action limitée sur les facteurs de coagulation. Ils permettent cependant d'atténuer certaines hyperfibrinémies préjudiciables à un traitement anticoagulant correct.

b) Alcaloïdes du quinquina

PIRK et ENGELBERG ont signalé dès 1945 l'effet hypoprothrombinémiant de la quinine et de la quinidine. Cet effet ne prend d'importance clinique que chez des malades en état de déficit en anti-vitamines K.

c) Agents hypolipémiants et substances hormonales

Ce sont des drogues souvent associées aux anticoagulants puisqu'elles visent à lutter contre l'aggravation du processus athéromateux.

La dextrothyroxine administrée seule n'a pas d'effet sur le temps de Quick. Par contre, elle nécessite une diminution des doses d'anti-vitamines K lorsqu'elle est ajoutée au traitement anticoagulant. Il en est de même des stéroïdes anabolisants et du clofibrate, éthyl-alpha-p-chlorphénosisobutyrate. Toutes ces substances agiraient en accroissant l'affinité du récepteur hépatique pour l'anticoagulant. Les produits contraceptifs, créant artificiellement un état voisin de l'état de grossesse, favorisent certaines thromboses veineuses, mais peuvent, à l'inverse, favoriser les saignements.

L'ACTH ne potentialise pas les anti-coagulants mais, par les modifications qu'elle entraîne dans les surrénales, y induit le risque hémorragique.

d) Diurétiques

L'hydrochlorothiazide et l'acide éthacrynique provoquent chez le rat, une potentialisation des antivitamines K. Aucun accident n'a été rapporté chez l'homme malgré la fréquence de l'association thérapeutique diurétique-Anticoagulants.

e) Antibiotiques

Leur action sur la flore intestinale diminue la synthèse bactérienne de la vitamine K dans l'intestin. Le phénomène peut devenir assez important pour qu'apparaisse assez vite un surdosage thérapeutique.

f) Médicaments divers

Le chlorhydrate de 2-(Bêta-hydroxyphénéthylamino)pyridine ou phényramidol est utilisé comme antispasmodique et antalgique. CARTER a décrit la potentialisation de l'anti-vitamine K par l'antispasmodique qui est sans effet sur la coagulation lorsqu'il est administré isolément. SOLOMON et SCHROGIE ont confirmé ces résultats.

La réserpine, les adrénolytiques et les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase ne seraient pas sans danger. Enfin, les malades traités aux antivitamines K peuvent constituer des syndromes hémorragiques par exposition aux vapeurs de tétrachlorure de carbone.

2- Inhibition des anticoagulants

Moins nombreux que les médicaments potentialisants, les inhibiteurs des anticoagulants ont des effets différés et non plus immédiats. Le danger apparaît à l'arrêt de la prescription inhibitrice qui avait conduit à augmenter les doses d'anticoagulant. L'effet inhibiteur des barbituriques est classique. Ils agissent par accroissement des taux d'inactivation métabolique des composés de la coumarine. L'hydrate de chloral a un comportement analogue. CULLEN et CATALANO ont étudié une action similaire de la griséfuline. OAKLEY et LAUCH ont retrouvé les mêmes effets dans l'halopéridol. La vitamine K peut elle-même être prise sans avis médical.

FORMES CLINIQUES

Tout point de l'organisme peut saigner et les hémorragies peuvent y prendre des allures très variables. Les saignements mineurs doivent prendre valeur d'alerte et doivent permettre d'éviter l'évolution vers les accidents majeurs. Le malade doit être averti de leur éventualité.

L'hématurie est un des signes les plus fréquents du surdosage thérapeutique. Le passage du stade microscopique au stade macroscopique doit éveiller immédiatement l'attention. La coloration des urines due à la phényl-indane-dione peut masquer une hématurie au début.

Gingivorragies, épistaxis, ecchymoses micro-traumatiques sont banales mais requièrent une surveillance attentive. Les injections sous-cutanées peuvent être poursuivies sous anticoagulant mais elles ne doivent pas provoquer d'ecchymose notable.

Toute hypercoloration des selles doit évoquer un saignement occulte prémonitoire d'accident digestif plus grave.

Il est certes facile chez un malade connu pour être sous traitement anticoagulant de suspecter le médicament devant tout saignement anormal. Il faut savoir aussi le rechercher devant toute hémorragie inopinée qui n'a pas fait sa preuve par un interrogatoire précis et minutieux du malade souvent ignorant les effets de drogues absorbées parfois très longtemps.

Le syndrome hémorragique est le plus souvent localisé à un seul point de l'organisme ; les syndromes plurifocaux n'excèdent guère 5 % des cas. (6,06 % dans la statistique de BEAUMONT et TARRIT).

I - HÉMORRAGIES DE LA SPHERE URINAIRE

Les hémorragies de la sphère urinaire, les plus fréquentes, connaissent trois expressions cliniques essentielles :

- les hématuries,
- les hématomes à symptomatologie tumorale,
- les anuries de nature mécanique.

1- LES HEMATURIES

Elles relèvent de plusieurs mécanismes possibles : le surdosage thérapeutique l'existence d'une lésion à potentialité hémorragique et la thrombose hémorragique.

a) Le surdosage thérapeutique

Les hématuries en représentent la manifestation la plus banale. J. BERNARD et Mme M.J. LARRIEU en 1962 les estimaient présentes dans 5 à 10 % des observations. Leur banalité ne doit pas dispenser d'une surveillance biologique stricte. Le surdosage purest vraisemblable si l'hémorragie ne se reproduit que pour une coagulabilité atteignant les zones dangereuses.

b) Lésions de l'arbre urinaire

Si l'hématurie survient pour une hypocoagulabilité modérée, une lésion latente à potentialité hémorragique doit être recherchée dans l'arbre urinaire. L'exploration urologique peut permettre de découvrir une étiologie précise qui peut être un cancer, une tuberculose, une lithiase, une tumeur bénigne ou une autre cause.

c) La thrombose hémorragique

Elle est rare. Elle peut être due :

- soit à une extension du processus thrombosant mal jugulé par une thérapeutique insuffisante,
- soit à une correction excessive d'accident hémorragique mineur par la vitamine K,
- soit à une thérapeutique mal adaptée, les anti-vitamines K ne corrigeant ni l'hyperfibrinogénèse, ni l'hyperactivité thromboplastinique des plaquettes. Seul le thrombo-élastogramme permet alors d'affirmer la tendance thrombosante.

La structure excrétrice de l'appareil urinaire explique que la thrombose vasculaire entraîne à son niveau une émission de sang. Terminale, elle évoque une thrombose des veines vésicales. Totale, elle est significative d'un infarctus rénal par thrombose de la veine rénale.

Le diagnostic de thrombose hémorragique demeure un diagnostic d'exclusion et sera porté plus sur le contexte clinique que sur des données biologiques trompeuses.

2- LES HEMATOMES A SYMPTOMATOLOGIE TUMORALE

Ils sont rares. Il peut s'agir d'hémorragies de l'atmosphère péri-rénale, plus ou moins localisées ou d'hématomes intra-parenchymateux ou intra-cavitaires. La symptomatologie est celle d'une tumeur le plus souvent accompagnée d'hématurie.

3- LES ANURIES DE NATURE MECANIQUE

Elles ont été observées dans deux types de circonstances différentes :

- l'obstruction des deux uretères par un caillot secondaire à l'hématurie, surtout si cette dernière a été traitée par de fortes doses de vitamine K. La

cystoscopie peut permettre de voir alors les méats urétéraux obstrués par des caillots,

- la compression pelvienne des deux uretères par un hématome a été décrite. Elle s'accompagne d'un syndrome pelvien tumoral.

II - HÉMORRAGIES DIGESTIVES ET ABDOMINALES

Elles sont faciles à reconnaître quand elles s'extériorisent mais elles peuvent poser de très difficiles problèmes de diagnostic quand elles réalisent un tableau où les signes d'occlusion l'emportent sur tous les autres. C'est le cas des hématomes intramuraux de l'intestin ou des hématomes rétro-péritonéaux. Nous envisagerons les hémorragies du tractus digestif, les hématomes du mésentère et les hémorragies pariétales de l'abdomen.

1- Hémorragies du tractus digestif

Sous leur forme majeure, elles sont rares et ne représentent guère plus de 1 % des cas. Mais elles témoignent souvent d'une lésion inconnue et doivent ainsi être surveillées avec le plus grand soin quelle que soit leur abondance. Leur fréquence est alors de 2 % environ. Elles représentent près du quart des accidents hémorragiques et occupent la deuxième place après les hématuries.

Elles se rattachent à deux grands types anatomo-cliniques ; l'hémorragie extériorisée et l'accident occlusif par hématome intra-mural.

a) Hémorragies extériorisées

Elles se produisent dans plus de la moitié des cas sur une lésion organique déterminée (53 % des cas pour CH. DEBRAY et coll.) Il s'agit surtout d'ulcères gastriques ou duodénaux (51 cas sur 89 par Ch. DEBRAY), puis de cancers gastriques, coliques ou rectaux et, plus rarement, de gastrites, de colites, de polyposes ou de diverticuloses. La gravité des hémorragies ulcéreuses sous anticoagulants est connue ; elles constituent d'ailleurs la grande majorité des hémorragies mortelles. Dans les cas où n'existe aucune lésion décelable, gastroscopie et biopsie ont permis à CABANNES et coll. de différencier des lésions de gastrite tantôt congestive et oedémateuse, tantôt érosive et parfois nécrotique, cette dernière forme étant plus fréquente chez le sujet âgé.

b) Hémorragies intra-murales

BERMAN et MAINELLA en 1952 ont les premiers décrit les hémorragies intra-murales de l'intestin. Mle REBUT en collectait 17 cas en 1962. LEYMARIOS en 1967 estimait à une cinquantaine le nombre de cas publiés. En 1968, HERBERT dénombrait quatre vingt huit cas dans la littérature, auxquels se sont ajoutés environ 15 cas depuis.

Il s'agit de foyers hémorragiques circonscrits, développés dans l'épaisseur de la paroi intestinale dont ils dissocient les couches sous-muqueuse, musculuse et parfois adventice en respectant d'ordinaire la muqueuse. Ces hématomes ont tendance à obstruer la lumière digestive sur une longueur variable.

Ils siègent le plus souvent sur le jéjunum proximal. A ventre ouvert, l'aspect de l'anse évoque son infarcissement. Les mouvements péristaltiques ne sont pas complètement abolis. La pulsatilité artérielle est conservée. Les lésions de nécrose sont rares. Le sexe masculin est atteint en priorité dans la proportion de plus de 75 %. L'âge avancé favorise ce type d'accident avec une fréquence maxima entre 65 et 70 ans.

La scène clinique se manifeste par une occlusion intestinale progressive, douloureuse avec, souvent, des signes d'épanchement hématisé dans le péritoine. Un moelana peut traduire une effraction dans la lumière intestinale. L'étude de la coagulation jointe à la notion de traitement anticoagulant apporte une forte présomption en faveur du diagnostic d'hématome intra-mural. L'anémie variable témoigne de la quantité de sang épanché ou perdu par hémorragie occulte.

L'examen radiologique de l'abdomen sans préparation montre des anses dilatées avec niveaux liquides, parfois un flou diffus dû à l'hémopéritoine d'accompagnement et le signe de "l'intestin épaissi". Le transit baryté du grêle objective une sténose de siège et de longueur variables, dont les aspects changent vite. Aux 2e et 3e jours, les bords du segment sténosé s'emplissent d'images rappelant le haut d'une palissade. Enfin, des signes de compression gastrique ou duodénale peuvent témoigner d'une extension de l'hématome aux espaces rétro-péritonéaux. Le diagnostic différentiel se pose avec les formes occlusives des hématomes rétro-péritonéaux. Certains tableaux cliniques peuvent égarer le diagnostic. Une hématoméose fait penser à une lésion gastrique dans les hématomes duodénaux. Certaines formes qui s'accompagnent d'hématome rétro-péritonéal et d'une éventuelle hématurie réalisent la symptomatologie d'une colique néphrétique. L'arrêt immédiat du traitement anticoagulant conditionne une évolution favorable de ces hémorragies intra-murales.

2- Hémorragies pariétales et mésentériques

Sous l'aspect trompeur d'un abdomen aigu chirurgical, ces hémorragies siègent soit dans la gaine des droits, soit dans les espaces rétro-péritonéaux, soit dans le mésentère.

a) Hématome de la gaine des droits

Cet accident est rare. En 1967, HYLA, dans sa thèse rassemblait 17 observations concernant surtout des femmes de plus de 60 ans. Cet accident est précoce. Il survient souvent dans la première semaine de traitement, essentiellement à l'héparine. Le début est brutal, marqué par une douleur en coup de poignard qui se localise en un point du muscle puis s'étend assez vite sans franchir la ligne médiane. Apparaît dans le même temps une tuméfaction parfois superficielle et palpable, parfois profonde. Une échylose ombilicale peut apparaître quelques jours après la douleur initiale. Un ileus réflexe induit par l'hématome ou d'autres signes conduisent souvent à une laparotomie avant que le diagnostic ne soit établi.

b) Hématomes rétro-péritonéaux

Les infiltrations du sympathique lombaire, depuis longtemps proscrites sous traitement anticoagulant, en ont été les premières causes. On retrouve souvent à l'origine des hématomes rétro-péritonéaux, un traumatisme minime et souvent oublié. L'étiologie majeure semble résider dans le traumatisme chirurgical, que l'intervention ait porté sur les espaces rétro-péritonéaux ou non, avec une prépondérance des interventions intéressant le carrefour aortique. Une tumeur rénale peut, par ailleurs, se révéler en saignant.

Deux tableaux cliniques prédominant :

- un tableau de choc avec collapsus et anémie amenant trop souvent à une laparotomie exploratrice en l'absence de diagnostic précis,
- un tableau de tumeur abdominale douloureuse, avec anémie et fièvre, évoluant souvent vers l'iléus. Les images radiologiques montrent des images de refoulement ou de compression intéressant surtout les uretères. L'ecchymose lombaire qui signe le diagnostic n'apparaît qu'au 2e ou 3e jour.

c) Hématomes du mésentère

Ils peuvent apparaître isolément ou accompagner soit un hématome rétro-péritonéal qui se prolonge dans la racine du mésentère, soit un hématome intramural. L'iléus et l'hémopéritoine associés compliquant d'autant plus la marche vers le diagnostic.

III - HÉMORRAGIES DU SYSTEME NERVEUX

Les hémorragies induites par les anticoagulants peuvent atteindre n'importe quel point du système nerveux. Elles sont fréquentes à l'étage intra-crânien, elles sont rares à l'étage médullaire, elles sont très rares dans le secteur périphérique. Elles occupent une place importante en raison de leur gravité et de leur fréquence. BEAUMONT et TARRIT en 1955 l'estimaient à 6,06 % des 99 hémorragies observées pour 1500 traitements anticoagulants. ASKEY, en 1960, rapporte 30 hémorragies intra-crâniennes contre 56 hémorragies gastro-intestinales pour une série de 95 hémorragies chez 1626 malades traités.

1- Hémorragies intra-crâniennes

Elles se rencontrent avec un maximum de fréquence chez les hommes ayant dépassé la soixantaine. La prédisposition locale individuelle au saignement est importante. Il s'agit soit de lésions ischémiques anciennes ou récentes ayant, dans certains cas, motivé le traitement, soit de malformations vasculaires, soit d'altérations artériolaires diffuses comme dans l'hypertension artérielle ou la maladie d'OSLER. L'intervention sur le foyer hémorragique peut découvrir une tumeur latente. Un traumatisme enfin, souvent minime et éloigné, intervient essentiellement dans la formation des hématomes sous-duraux. Ces données étiologiques témoignent de l'unicité habituelle du foyer hémorragique sans autre localisation, viscérale ou externe, l'hypocoagulabilité ne s'abaissant que rarement jusqu'à atteindre les zones dangereuses.

Sur le plan anatomo-clinique, nous distinguerons :

- 1- des hémorragies sous-arachnoidiennes pures,
- 2- des hémorragies intra-cérébrales et cérébro-méningées,
- 3- des hématomes extra-duraux,
- 4- des hématomes cérébelleux,
- 5- des hémorragies du tronc cérébral.

A la fréquence relative des hémorragies sous-arachnoïdiennes, cérébro-méningées et extra-durales, s'oppose la rareté des hémorragies du cervelet et le caractère exceptionnel des hémorragies du tronc cérébral. La fréquence des localisations sous-arachnoïdiennes et cérébro-méningées est appréciée de façon diverse. Pour MAZARS, elles se partagent presque également 80 % des hémorragies intra-crâniennes. ASKEY ne compte que 4 hémorragies sous arachnoïdiennes pour 22 hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées.

a) Hémorragies sous arachnoïdiennes

Leur pronostic, sauf chez le vieillard, est en règle favorable. L'arrêt du traitement suivi d'un ajustement correct de la posologie assure la guérison et évite les récurrences.

b) Hémorragies cérébrales et cérébro-méningées

Elles réalisent deux tableaux cliniques : celui de l'ictus apoplectique, le plus commun ; celui de l'apoplexie progressive qui concerne essentiellement les hématomes intra-cérébraux. L'utilisation des fractions coagulantes du plasma et l'intervention précoce ont permis de réduire la mortalité effroyable de ces accidents qui de 80 % serait passée selon MAZARS à 21 %.

c) Hématomes sous-duraux

Ils seraient, d'après MAZARS, deux fois moins fréquents que les hémorragies cérébrales. Ils se produisent presque uniquement chez des malades soumis aux anti-vitamines K de manière prolongée. Le traumatisme joue ici un rôle fondamental. On distingue cliniquement :

- 1- des hématomes d'évolution rapide aboutissant à une hémiparésie en 2 à 8 jours, toujours provoqués par un traumatisme et de localisation unilatérale.
- 2- des hématomes d'évolution insidieuse, aux manifestations tardives, progressives et insidieuses, les troubles moteurs n'apparaissant qu'à retardement. Le diagnostic est le plus souvent celui d'accidents ischémiques diffus. L'électro-encéphalogramme est peu démonstratif. L'artériographie, pratiquée avant l'intervention, révèle une collection bilatérale et symétrique. Le pronostic est bon. MAZARS a vu disparaître toute mortalité parmi ses malades depuis l'utilisation des fractions plasmatiques coagulantes.

d) Hématomes cérébelleux

Ils sont rares. MAZARS en rapporte un cas opéré avec succès ; HAZARD un cas guéri spontanément ; LEDRU et coll. ont observé un hémisyndrome cérébelleux avec paralysie des 5e et 7e paires qu'ils attribuent à un hématome d'un pédoncule cérébelleux moyen. Cet accident a évolué favorablement de façon spontanée.

e) Hémorragies du tronc cérébral

MAZARS en décrit deux cas vérifiés post-mortem. De rares cas d'hémorragies nucléaires ont été signalées.

2- Hémorragies intra-rachidiennes

L'accident le plus fréquent est ici l'hématome épidual. ODOM n'en rassemblait que 32 cas d'étiologies diverses, les anti-coagulants n'étant en cause que dans 20 % des cas environ. La statistique actuelle en dénombre au moins 26.

La scène clinique est inaugurée par un début douloureux rachidien très aigu avec irradiations radiculaires possibles, suivi d'un intervalle libre bref n'excédant guère deux à trois heures, après lesquelles s'installe la paraplégie flasque sensitivo-motrice accompagnée de troubles sphinctériens. Ponction lombaire et myélographie lipiodolée précisent le blocage et sa nature extradurale.

A l'intervention, l'hématome est limité en général à l'espace épidural, sans hémorragie sous arachnoïdienne, mais il existe souvent un foyer malacique de la moëlle, d'étendue variable.

3- Hémorragies des nerfs périphériques

Les nerfs des membres inférieurs sont atteints le plus souvent. Les paires crâniennes peuvent être paralysées lors d'hémorragies du tronc cérébral. Ces accidents seraient dûs à l'hémorragie de la gaine du nerf et à l'ischémie tronculaire par compression ou étirement des vaisseaux des nerfs. Ce dernier mécanisme est le plus vraisemblable lorsqu'il existe un hématome musculaire correspondant au niveau d'interruption nerveuse. L'hémorragie dans la gaine du tronc nerveux explique les cas où aucun autre épanchement sanguin ne peut être mis en évidence.

IV - HÉMORRAGIES ENDOCRINIENNES

Les glandes endocrines peuvent être le siège d'hémorragies spontanées sous diverses conditions. Leur structure, leur vascularisation, les modifications histologiques importantes qu'entraînent leurs diverses phases fonctionnelles cycliques ou occasionnelles, en font, à l'exception peut-être du testicule, des points d'appel hémorragiques. Le traitement anti-coagulant leur fait courir un risque certain. Les hémorragies surrénaliennes arrivent en tête par leur fréquence et leur gravité. Les hémorragies ovariennes sont plus rares ; celles de l'hypophyse ou de la thyroïde exceptionnelles.

1) Hémorragies des surrénales

Elles sont relativement fréquentes. Il s'agit, en effet, d'hémorragies survenant dans un organe de petite taille sans possibilité d'extériorisation. L'anticoagulant le plus souvent en cause est l'héparine. Dans la majorité des cas elle est utilisée seule au moment de l'accident. Elle est parfois associée aux coumariniques. Le sexe et l'âge n'ont pas d'influence marquante. Cependant, la gravité de la maladie ayant motivé le traitement, pourrait bien avoir un effet déterminant, par effet de stress. Les hémorragies surrénaliennes spontanées ne sont pas rares, surtout en pathologie infectieuse, ce qui rend difficile le partage entre l'affection causale et la thérapeutique anticoagulante. Les hémorragies sont le plus souvent bilatérales. L'hématome peut être plus ou moins volumineux, la glande atteignant près de 40 grammes. Pour LEBLANC et coll., deux facteurs déterminants doivent se surajouter pour aboutir à la localisation surrénalienne de l'hémorragie : le surdosage thérapeutique et un état de sollicitation intense des surrénales. Ce dernier serait le fait de la maladie vasculaire, le plus souvent grave, traitée par les anticoagulants. La stimulation hypophysaire de glandes en imminence d'épuisement entraîne une vaso-dilatation considérable qui aboutira, dans un réseau vasculaire très riche, à la rupture capillaire et à l'hémorragie. A l'appui de cette interprétation, LEBLANC et coll. citaient l'observation de MOOLTEN où l'ACTH était associé au traitement anticoagulant, les travaux de WILBUR et RICH qui ont provoqué par administration prolongée d'ACTH des nécroses hémorragiques surrénaliennes expérimentales et les travaux de VAN CAUWENBERGE et JAQUES.

La précocité de survenue de ces accidents par rapport au début du traitement est significative du rôle de l'état de stress chez des malades qui viennent de subir une agression pathologique grave. Le maximum de fréquence se situe au bout de la première semaine de traitement avec des dates extrêmes de 3 à 10

jours, les accidents survenant au-delà de la 3e semaine étant exceptionnels.

Le tableau clinique habituel est celui de l'insuffisance surrénalienne aigüe avec ses douleurs abdominales, ses signes digestifs évoquant souvent un iléus, et, surtout, son collapsus cardio-vasculaire, irréversible en l'absence d'une correction adéquate. Le syndrome biologique est aussi évocateur avec ses troubles hydro-électrolytiques et son éosinophilie qui, à la numération, dépasse souvent 30 éléments par millimètre cube. Les dosages hormonaux sont alors sans intérêt immédiat.

Le tableau peut être plus dramatique et se présenter comme un collapsus d'emblée irréversible, annoncé ou non par les variations tensionnelles que provoque parfois une agression minime telle qu'une prise sang. Les accidents hémorragiques d'accompagnement ne sont pas fréquents et le purpura du classique syndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN n'a été qu'exceptionnellement mentionné.

Les cas de survie sont rares. L'hémorragie surrénalienne peut évoluer vers un syndrome addisonien classique, parfois même vers une lente et exceptionnelle récupération.

En fait, seule une thérapeutique d'urgence basée sur la lutte contre le choc dont l'élément essentiel est la substitution hormonale peut conduire à de meilleurs résultats.

2- Hémorragies ovariennes

Elles sont rares. Le tableau clinique est celui d'un hémopéritoine évoquant une rupture de grossesse extra-utérine. La physiologie peut expliquer la survenue de ces hémorragies ovariennes chez des femmes en période d'activité génitale. La ponte ovulaire normale constitue une effraction ovarienne. En règle exsangue, elle est parfois légèrement hémorragique sous l'influence d'un excès de F.S.H. Une telle hémorragie peut aussi se produire dans la seconde phase du cycle menstruel sous l'influence d'un excès de L.H. Le traitement anticoagulant transforme alors des hémorragies bénignes en hémopéritoines, parfois gravissimes. Les cas cités par SIMON avec hémorragies survenant au 15e jour du cycle participent de ce mécanisme. PIGEAU et coll. ont décrit cet accident chez une femme traitée par l'héparine pour thromboses veineuses post-molaires. Les deux ovaires présentaient en surface plusieurs lobules remplis de sang, dont l'un s'était rompu de chaque côté. Deux cas ont été observés chez des femmes hystérectomisées.

3- Autres hémorragies des glandes endocrines

Il n'a pas été retrouvé d'hémorragie thyroïdienne. Il a cependant été décrit une hémorragie d'un adénome chromophile hypophysaire survenue au 18e jour d'un traitement anti-coagulant.

V - ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES DE LA SPHERE GYNECOLOGIQUE

Nous envisagerons essentiellement les méno-métrorragies et les accidents hémorragiques de la grossesse et de l'accouchement.

1°/ Méno-métrorragies

Leur rareté sous anticoagulants peut paraître paradoxale. Elle est cependant réelle. BEAUMONT et TARRIT n'en décrivaient que deux cas pour 99 accidents. Il s'agissait de deux cancers utérins rendus hémorragiques par le traitement. J. MATHIEU et coll. n'ont observé que 10 cas sur 2500 malades gynécologiques traitées par anticoagulants. Ces malades présentaient d'ailleurs des lésions certaines : tumeurs bénignes dans 5 cas, infection du corps ou du col utérin dans 4 cas, hyperplasie de l'endomètre dans un cas.

L'hypocoagulabilité est toujours insuffisante pour expliquer le saignement à elle seule. Pour la sphère génitale féminine, les hémorragies provoquées par la thérapeutique anticoagulante ont souvent un caractère révélateur de lésion sous-jacente. Les anticoagulants n'ont par ailleurs pas d'effet néfaste sur les menstruations normales.

2°/ Accidents hémorragiques de la grossesse et de l'accouchement

Ces accidents sont rares. Ils atteignent surtout le fœtus et le nouveau-né. Les antivitamines K franchissent la barrière placentaire alors que l'héparine de poids moléculaire relativement élevé, ne la franchit pas. Les premières seules sont donc en cause. Les dérivés de l'indane dione apparaissent nettement moins dangereux que ceux de la coumarine auxquels ils doivent être préférés chez la femme enceinte.

De plus, il existe une fragilité particulière du fœtus, démontrée expérimentalement chez le lapin, la mère n'étant pas atteinte alors que des hémorragies apparaissent in utero chez ses petits.

Les cardiopathies embolisantes représentent une indication presque absolue. Mais, en fait, l'éventualité d'instituer un traitement anticoagulant en début de grossesse se présente rarement. Au cours des trois premiers mois, la tendance hémorragique a pu se manifester par quelques avortements, sans doute favorisés plus que provoqués par la thérapeutique.

En fin de grossesse, les accidents rapportés sont plus fréquents. Il peut s'agir d'hémorragie rétro-placentaire fatale pour le fœtus mais en général bien tolérée par la mère. D'autres accidents sont possibles : accouchements prématurés de fœtus macérés, porteurs d'hémorragies multiples, accouchements, prématurés ou non, d'enfants mourant rapidement d'hémorragies multiples, méningées, péricardiques, péritonéales, pleurales, cutanées, digestives. JOSEPH et coll. ont rapporté l'observation d'un enfant de 7 mois atteint d'ancéphalopathie avec atrophie corticale dont la mère, traitée au 7e mois de grossesse, avait présentée des hématuries et noté un affaiblissement des mouvements fœtaux. Ils concluent a posteriori à une hémorragie cérébrale in utero.

La période néo-natale est particulièrement redoutable pour l'enfant surtout s'il est prématuré. Son immaturité enzymatique le rend vulnérable aux antivitamines K et le fragilise à la maladie hémorragique. Les manifestations sont alors très précoces alors que d'ordinaire les accidents apparaissent à partir du 2e ou 3e jour de la vie.

VI - HEMORRAGIES DES SEREUSES

Les hémorragies du péritoine secondaires soit à une lésion digestive, soit à une effraction ovarienne, sont exclues de ce cadre.

1°/ Hémorragies du péricarde

Une importante partie des cas publiés concernent des épanchements sanguins péricardiques sans lésion apparente du myocarde voisin même si, par ailleurs, il existe des signes de nécrose. Mais dans la majorité des cas il existe une atteinte myocardique sous-jacente. Au cours de 545 autopsies d'infarctus myocardiques, WALDRON a trouvé 79 hémopéricardes dont la fréquence était 3 fois plus grande chez les sujets sous traitement anti-coagulant. Les observations avec lésion péricardique initiale sont exceptionnelles. La scène clinique peut demeurer discrète. L'hémorragie se résorbe en laissant parfois des séquelles constrictives. Le tamponnement compressif du myocarde, relativement fréquent, est assez facile à reconnaître : une douleur précordiale intense, une défaillance cardiaque droite brutale et un syndrome anémique le caractérisent. Le collapsus cardio-vasculaire, l'hépatomégalie douloureuse, la turgescence veineuse, les données radiographiques et électrocardiographiques permettent d'éliminer le diagnostic de rechute chez un malade traité pour infarctus myocardique.

Le diagnostic posé, un seul geste s'impose, le drainage d'urgence du péricarde avec, si nécessaire, une péricardectomie.

2°/ Hémarthroses

Elles sont rares et intéressent le plus souvent le genou. On ne retrouve généralement pas de point d'appel hémorragique local. L'hémarthrose se présente comme une mono-arthrite aiguë douloureuse. Les ecchymoses superficielles orientent le diagnostic.

VII - HEMORRAGIES CEPHALIQUES

Ces hémorragies intéressent surtout la stomatologie, l'oto-rhino-laryngologie, plus rarement, l'ophtalmologie.

Les risques d'hémorragies bucco-dentaires graves ont longtemps constitué une contreindication à toute avulsion dentaire. Ces accidents sont devenus rares avec les méthodes actuelles d'hémostase locale et générale.

Plusieurs cas d'hémorragies du plancher de la bouche ont été rapportés. De la région sub-linguale, où elles siègent souvent, elles peuvent fuser vers le larynx provoquant des accidents asphyxiques observés aussi avec certains hématomes pharyngo-laryngés qui prennent une extension cervico-thoracique.

Les hémorragies oculaires intéressent surtout la chambre antérieure de l'oeil, le traitement anti-coagulant favorisant parfois le saignement de lésions pré-existantes. L'exophtalmie par hématome orbitaire est exceptionnelle de même que la possibilité d'épanchements oto-salpingiens.

B - INCIDENTS ET ACCIDENTS NON HEMORRAGIQUES

L'effet anticoagulant est, par définition, commun à tous les anticoagulants, même s'ils agissent par des mécanismes radicalement différents comme c'est le cas pour l'héparine d'une part et les anti-vitamines K d'autre part.

Les accidents de thrombose par hypercoagulabilité secondaire constituent le contrepoint pathogénique des hémorragies. Ces accidents qui se produisent soit à l'arrêt du traitement, soit à l'occasion d'une inhibition médicamenteuse ont été souvent décrits. Ils consistent soit en une extension de la thrombose initiale, soit en une extension du processus thrombo-embolique à de nouveaux territoires vasculaires.

Les accidents hémorragiques ou thrombotiques sont très largement indépendants de la nature du produit utilisé.

Par contre, les autres accidents se différencient essentiellement par leur rapport étroit avec la structure même de l'anticoagulant responsable. Aussi devrait-on envisager chaque drogue séparément. Pour simplifier, nous distinguerons seulement les accidents de l'héparinothérapie ceux des antivitamines K parmi lesquels la plénindione tient ici la première place.

I - ACCIDENTS DE L'HEPARINOTHERAPIE

Au début de l'héparinothérapie, strictement intra-veineuse et jamais prolongée au-delà de courtes périodes, le choc héparinique était le seul accident observé, associé à d'autres manifestations de type allergique. L'utilisation à titre lipotrope de l'héparine à doses faibles et espacées, a, pendant un certain temps, paru multiplier ce type d'accident.

L'emploi prolongé des héparinoïdes puis de l'héparine sous forme de sel calcique a créé une pathologie nouvelle. L'ostéoporose et l'hypoaldostéronisme en représentent les éléments principaux avec l'alopécie, connue depuis plus longtemps et moins spécifique puisque rencontrée avec les coumariniques.

1°/ Accidents allergiques

L'intérêt des accidents allergiques mettant en cause des anticoagulants comme l'héparine est que leur traduction biologique se présente sous deux aspects différents :

- une résistance biologique au traitement héparinique et les tests de coagulation globale montrent que l'on n'obtient pas l'hypocoagulabilité souhaitée.
- l'apparition d'anticorps spécifiques de l'héparine mis en évidence par les réactions immunologiques : soit agglutination, soit consommation d'antiglobuline.

Sur le plan pratique, ces accidents sont à suspecter quand aucune explication ne peut être fournie à une résistance à l'héparine extériorisée par des tests sensibles de coagulabilité globale.

2°/ Choc héparinique

En 1955, MATHIEU et coll. retrouvaient 8 cas de mort imputables à l'héparine. Les accidents graves sont depuis devenus très rares vraisemblablement grâce à une meilleure purification des produits utilisés. Les héparinoïdes, également responsables de chocs lorsqu'ils étaient administrés par voie veineuse ou intra-musculaire, ne sont plus utilisés sous leur forme injectable.

Les accidents peuvent survenir soit à la première injection, soit après plusieurs injections, soit encore, après une première série au moment de la reprise après interruption.

Du choc avec collapsus irréversible à la simple réaction urticarienne ou asthmatiforme, toutes les formes sont possibles. Certains décrivent des douleurs vives des mollets. La pathogénie n'est pas univoque. Certaines incidents relèvent probablement de l'allergie malgré les propriétés anti-allergiques reconnues à l'héparine. Les chocs mortels pourraient dépendre d'hémorragies surrénaliennes bilatérales.

3°/ Héparine et ostéoporose

Le problème de l'ostéoporose induite par l'héparinothérapie prolongée paraît avoir été évoqué pour la première fois en 1963 lors d'une réunion consacrée à l'héparine à l'Université de Californie du Sud. Des expérimentations plus anciennes avaient montré le retard de formation du cal chez des animaux traités par l'héparine et d'autres avaient suggéré que l'héparine pouvait intervenir dans le métabolisme de l'os. GRIFFITH et coll., JAFFE et WILLIS, en 1965 en publièrent les premières observations cliniques.

L'ostéoporose s'accompagne de douleurs osseuses avec fractures vertébrales et costales. Elles atteignent seulement des malades ayant reçu de l'héparine sous-cutanée pendant plusieurs mois à des doses supérieures ou égales à 15 000 unités/24 heures, aucune manifestation ne survenant à des doses moindres. L'arrêt de l'héparine entraîne l'amélioration.

La reprise du traitement après réparation et à doses moindres n'entraîne pas de récidives. Le remplacement de l'héparine par des antivitamines K est bien toléré.

Le mécanisme d'action admis est une stimulation locale directe du système de résorption osseuse, indépendant des parathyroïdes dont le fonctionnement ne paraît modifié. Il pourrait s'agir d'une altération des lysosomes des ostéocytes libérant une quantité accrue de collagénase qui intervient à son tour sur la trame de l'os.

4°/ Héparine et hypoaldostéronisme

La connaissance de cette action du traitement héparinique est récente. Elle avait été supposée avec la découverte de ses effets diurétique et natriurétique, confirmés avec les héparinoïdes, avant que la baisse de sécrétion de l'aldostérone ait été démontrée et qu'ait été décrite une action directe et élective du produit sur le cortex surrénalien.

Les observations cliniques sont demeurées très rares. WILSON et GOETZ ont décrit un cas suggestif : la mort étant intervenue par hyponatrémie et collapsus, un examen nécropsique a permis de constater que la zone glomérulée cortico-

surrénalienne était très réduite, la fasciculée jouxtant par endroits la capsule. L'administration d'héparine avait duré 4 ans environ.

L'utilisation de l'héparinate de calcium en injections sous-cutanées permet maintenant de poursuivre longtemps le traitement héparinique. Elle suscitera sans doute l'apparition d'autres cas identiques.

5°/ Héparine et alopécie

Les observations des premières années de l'héparinothérapie ont pu faire état de 50 % d'alopécies. Seuls les héparinoïdes sont souvent incriminés maintenant et, surtout les esters polysulfuriques de l'acide alginique, de l'acide polyhexuronique ou du xylane. L'ester polysulfurique du pentosane, très utilisé en France, ne provoque que de rares alopécies. L'âge ne semble pas avoir d'influence. Par contre, le sexe féminin serait le plus souvent touché.

La chute des cheveux débute au bout de 2 à 3 mois de traitement et se poursuit même après arrêt de la thérapeutique pendant deux à trois autres mois. Elle commence latéralement dans les régions fronto-pariétales, elle devient médiane puis se généralise. La repousse s'amorce deux à trois mois après arrêt de la chute.

HEULLY et coll. décrivent une pousse nette des cils, contemporaine de la chute des cheveux.

II - ACCIDENTS DUS AUX ANTIVITAMINES K

Les incidents sans gravité sont fréquents avec les antivitamines K tandis que les accidents graves sont rares. Les uns et les autres sont le plus souvent expliqués par des phénomènes de sensibilisation plus que par une action toxique véritable. La phénindione est plus souvent incriminée que les coumariniques.

Les antivitamines K traversant la barrière placentaire posent certains problèmes spécifiques. Les coumariniques sont plus souvent responsables que la phénindione qui présente peu de danger pour le fœtus.

L'action métabolique propre observée sur la thyroïde et les troubles de l'accommodation pourraient avoir à leur origine un mécanisme toxique vrai.

Les modifications cutanées en dehors de l'alopécie, sont rares.

1) Accidents de la peau et des phanères

Le phénindione amène une coloration jaune des doigts en contact avec le produit. Il colore de même les urines qui deviennent alcalines sous son effet. Avec les coumariniques, on a constaté une coloration violacée des membres inférieurs sans doute par des phénomènes de modifications capillaires. L'alopécie est fréquente avec les coumariniques et ne se distingue de l'alopécie héparinique que par sa plus grande précocité.

2) Altérations endocriniennes et nerveuses

- Certaines anti-vitamines K diminuent l'activité thyroïdienne. La phénindione induit une altération de la synthèse de la thyroxine.

- Des paralysies régressives de l'accommodation peuvent se voir avec les antivitamines K.

3) Accidents provoqués chez l'embryon

Les indications d'anticoagulants pendant le premier trimestre de la grossesse sont rares. Chez des malades soumises à la warfarine à la suite d'interventions cardiaques, on a pu observer des anomalies des structures nasales avec possibilité d'atrophie optique et retard mental. Ces accidents n'ont jamais été décrits lorsque le traitement a été commencé après la 8e semaine de gestation.

4) Intolérances aux antivitamines K

Tous les degrés s'observent depuis l'incident mineur jusqu'aux accidents mortels. Une classification imparfaite peut les regrouper sous deux chapitres : le syndrome polyviscéral d'intolérance et les nécroses cutanées et mammaires.

a- Syndrome polyviscéral d'intolérance

Les atteintes viscérales se présentent sous des formes très diverses par leur nature, leur intensité et leur mode d'association.

Leur fréquence est diversement appréciée selon que l'on retient ou non les manifestations mineures.

Plus de vingt cas ont été publiés comme néphrites et un nombre équivalent comme hépatites. En réalité, l'association des signes rénaux et hépatiques existe presque toujours dans un ensemble de signes généraux, cutanéomuqueux, digestifs et hématologiques évocateurs d'une réaction d'intolérance.

L'apparition des premiers signes d'intolérance succède à une période de latence complète qui dure au moins 11 jours et dépasse rarement 50 jours.

La réapparition des signes, après arrêt et reprise du médicament responsable, se produit dans des délais beaucoup plus brefs.

1. Signes généraux et cutanés

La fièvre inaugure le tableau : brutale, elle peut dépasser 40° et évoquer un état septicémique. Un rash diffus l'accompagne, morbiliforme ou scarlatiniforme avec tendance purpurique et desquamation possible. Des tableaux érythrodermiques peuvent apparaître.

2. Signes digestifs

Ils consistent en stomatites, pharyngites, syndromes d'intolérance digestive avec nausées, vomissements, diarrhée surtout. Ce sont des signes sans gravité en eux-mêmes, souvent régressifs mais susceptibles d'annoncer d'autres troubles beaucoup plus graves.

3. Altérations sanguines

KIRKEBY note une éosinophilie, contemporaine de l'exanthème, dès le 7e jour, et qui atteint des taux de 22 %, 23 % et même 36 % et 38 %. C'est l'altération la plus fréquente. On observe aussi des réactions monocytoides parfois très intenses, de véritables myélémies, des réactions leucémoïdes, des granulopénies, enfin des agranulocytoses qui constituent l'accident le plus grave.

Ces diverses altérations sanguines se succèdent souvent dans un ordre anarchique. Cependant la réaction leucémoïde suit habituellement l'agranulocytose dont elle amorce la guérison.

4. Manifestations hépatiques

L'hépatomégalie peut être précoce. Elle est inconstante. Elle traduirait déjà la cholestase intra-hépatique qui se manifeste par la suite par un ictère. L'atteinte biologique est très variable. Les signes de cholestase sont fréquents. Les transaminases ont un taux en général normal. PERKINS a noté dans deux cas des chiffres élevés sans nette prépondérance de la SGPT. Les lésions histologiques ne sont pas invoquées et, comme dans la majorité des ictères cholestatiques médicamenteux, les lésions d'hépatite intersticielle sont fréquentes. L'évolution est fonction des signes associés. Le syndrome d'hépatonéphrite avec anurie représente une des formes les plus graves.

5. Signes rénaux

Récemment étudiés par TRAEGER et coll. ils se présentent sous deux formes schématiques : la protéinurie isolée et l'insuffisance rénale aigüe.

La protéinurie est assez fréquente mais transitoire en début de traitement. Elle ne passe qu'exceptionnellement à la chronicité. Il s'agit alors d'un syndrome néphrotique cortico-sensible (HOLLMANN, TAIT).

L'insuffisance rénale aigüe est la manifestation la plus tardive du syndrome polyviscéral d'intolérance. Un ensemble plus ou moins varié des signes précédents a fait déjà interrompre le traitement anti-coagulant depuis quelques jours lorsque se produit l'anurie par néphrite tubulo-intersticielle. L'évolution s'effectue vers la reprise de la diurèse soit spontanément soit après hémodialyse.

b- Nécroses cutanées et mammaires

Ces accidents sont imprévisibles et rares. Les nécroses intéressent surtout la femme, indépendamment de la localisation mammaire. Les femmes sont atteintes le plus souvent en période de grossesse, de post-partum ou en période ménopausique, c'est-à-dire en période d'hyperfonctionnement hormonal.

La lésion fondamentale est un infarctissement par thrombose des veinules, l'hypocoagulabilité n'apparaissant que pour conférer ou aggraver le caractère hémorragique.

L'apparition très précoce, entre le 3e et le 10e jour de traitement, la brutalité des accidents, les circonstances favorisantes infectieuses ou hormonales évoquent un phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN. L'action toxique propre de l'antivitamine K peut être éliminée puisque la poursuite du traitement n'entraîne pas d'aggravation.

Les premières manifestations consistent en un érythème suivi de purpura puis de phlyctènes au contenu séro-hémorragique. L'évolution se fait rapidement vers l'infarctissement hémorragique et la nécrose de la peau et du tissu adipeux.

Les localisations cutanées les plus fréquentes sont les cuisses, le thorax, les fesses, les membres inférieurs.

L'évolution est souvent favorable. Des cas mortels ont cependant été décrits.

C.E. DAVIS, W.B. WILEY et R.J. FAULCONER (1972) comparent deux observations personnelles de nécrose du sein aux 25 cas rapportés dans la littérature. Cette complication rare de certains hypoprothrombinémiants actifs per os concerne exclusivement les femmes d'âges moyen ou avancé. Elle n'a jamais été rapportée avec l'héparine. Les drogues incriminées sont la bi-hydroxycoumarine et la warfarine. La symptomatologie est très stéréotypée : brutalement, 3 à 10 jours après le début du traitement, sans surdosage, un sein devient douloureux, ecchymotique et augmente de volume. Une large bulle à contenu séro-sanguin apparaît en surface et fait place à une escarre noire bien limitée. Le processus intéresse la glande en profondeur tout en s'atténuant au fur et à mesure qu'on se rapproche du grand pectoral qui est exceptionnelement atteint. L'évolution conduit en règle à la mastectomie. De rares cas bénéficient d'intervention limitée et de tentative de reconstitution de la glande. Chez quelques sujets le même traitement anticoagulant a pu être repris, sans incidents.

L'examen anatomo-pathologique montre constamment : une artérite aigüe nécrosante, des thromboses veineuses et une nécrose intense. La pathogénie ne relèverait donc pas du saignement intersticiel parfois évoqué.

=====

/ VI - LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE /

=====

HISTORIQUE

A/ CARACTERES COMMUNS

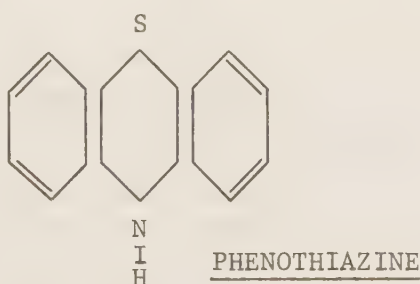
Ces dérivés ont un point commun, c'est d'avoir été découverts par des chimistes français, et d'avoir été utilisés par des pharmacologistes, puis par des cliniciens français.

HALPERN, DUCROT, CHARPENTIER ont été les premiers à utiliser comme anti-histaminique de synthèse, un dérivé de la phénothiazine : la PROMETHAZINE, qui, passée dans l'usage clinique entre 1945 et 1946, est restée le plus connu de ces anti-histaminiques de synthèse sous le nom de PHENERGAN.

Un anti-parkinsonien a pris ensuite une place importante en anesthésiologie, la DIETHAZINE, ou DIPARCOL. Ce produit a été introduit en anesthésiologie par LABORIT qui a préconisé son emploi dans un écrit intitulé : "l'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses". Cette première introduction d'un anti-histaminique, le phénergan, d'un anti-parkinsonien, le Diparcol, en anesthésiologie, a donné une grande impulsion aux recherches de l'Ecole Anesthésiologique française.

PROPRIETES CHIMIQUES

Les dérivés de la phénothiazine ont, aussi, comme point commun, de dériver tous de la même formule, celle de phénothiazine, appelée aussi : thio-diphényl-amine.



A côté des dérivés proprement dits de la phénothiazine, il existe deux produits voisins dont la formule est très semblable :

- d'une part un dérivé du thioxanthène, le chlorprotixène, (TARACTAN),
- et d'autre part, le prothépéridyl ou dominal.

Les dérivés de la phénothiazine, outre ce noyau identique, ont des propriétés physiques semblables. D'abord, ils sont tous très facilement solubles dans l'eau. Mais cette solution aqueuse a un pH assez bas, de telle sorte que tous, ou à peu près tous, sont très irritants pour les tissus. Cet inconvénient est retrouvé aussi bien avec la prométhazine ou phénergan qu'avec la chlorpromazine ou largactil, et surtout avec la diéthazine ou diparcol qui

est très irritante pour l'endoveine. C'est un des arguments en faveur de la recherche de produits dont la formule ne soit pas tout à fait la même que celle de la thiodiphénylamine, mais qui conservent des propriétés pharmacologiques semblables : le thioxanthène et le prothipendyl ont des effets locaux moins irritants que ceux des dérivés de la phénothiazine.

EFFETS COMMUNS SYSTEMIQUES

Il est une première caractéristique très importante de ces dérivés, c'est qu'ils ont sur l'organisation du système neuro-endocrinien, plusieurs points d'impact. C'est une raison pour laquelle ils ont été appelés des "neuroplégiques", terme vague qui signifie que ces produits agissent à plusieurs endroits du système nerveux. Ils ont en effet :

1- Des actions périphériques

Ces actions sont dites sympatholytiques, périphériques sur la voie post-ganglionnaire sympathique et parasympatholytique, aussi sur la voie post-ganglionnaire para-sympatique. Ils ont aussi des effets sur les synapses ganglionnaires donc, ganglioplégiques probablement, car, il est évident que des produits ayant des effets complexes à la fois sur les voies post-ganglionnaires et sur les relais pré-ganglionnaires, s'ils ont des propriétés ganglioplégiques, verront ces propriétés masquées dans l'ensemble de leurs effets neuroplégiques, et donc difficiles à mettre en évidence au laboratoire de pharmacologie.

2- Une action centrale

Mais l'effet le plus important de ces drogues est celui qui s'exerce sur la rétículo ou effet réticuloplégique. Ces drogues neuroplégiques, qui ont donc, des effets réticuloplégiques, probablement ganglioplégiques, ont naturellement sur l'organisme une action visible, très marquée. On peut se demander quelle sera l'action prédominante, puisqu'ils ont tous, à des degrés divers, à la fois des possibilités sympathoplégiques et des possibilités parasympathoplégiques.

En fait, c'est l'une ou l'autre de ces actions qui prédominera : avec les promazines, ce seront surtout les manifestations cliniques de la sympathoplégie. Avec la diéthazine, ou diparcol, ce seront surtout les manifestations de l'effet parasympathoplégique. Donc, avec la diéthazine, on verra supprimée la vaso-dilatation d'origine vagale, et on verra apparaître une tachycardie et une tendance à la vaso-constriction, alors qu'avec les promazines, par sympathoplégie, on verra supprimée la vaso-constriction due à l'irritation sympathique et se produira une vaso-dilatation ou mieux une vasoplégie.

Cette vasoplégie, c'est-à-dire cette paralysie de la vaso-motricité et surtout de la vaso-constriction d'origine sympathique, s'accompagnera naturellement d'une hypotension, et plus spécialement d'une hypotension posturale : le système vasculaire étant paralysé dans son ensemble, la pression baissera plutôt dans les régions proclives, puisque le volume circulant se rassemblera dans les régions déclives.

Les dérivés de la phénothiazine, ou neuroplégiques, ont, en outre, une action prédominante sur la substance réticulée du tronc cérébral, "centre de décodage" des messages venus de la périphérie. On peut donc dire que le cortex est

déconnecté de la périphérie ; on obtient ainsi un des effets les plus intéressants des dérivés de la phénothiazine, qui n'est pas une narcose, mais bien une indifférence au milieu extérieur.

C'est cet effet qui, naturellement, les a fait utiliser en neuro-psychiatrie.

En résumé, les dérivés de la phénothiazine ont des effets :

- sympathoplégiques prédominant avec les promazines,
- parasympathoplégiques prédominant avec la diéthazine,
- et surtout réticuloplégiques, dominant le tout.

Ils peuvent donc être vasoplégiques, avec hypotension posturale, ils peuvent être anti-cholinergiques, avec la tachycardie et tendance à la vaso-constriction, en ce qui concerne la diéthazine. Mais surtout, ils peuvent supprimer le décodage des informations -douleur notamment, transmises de la périphérie au niveau de la réticulée, par leurs effets réticulo-plétiqes. Cette propriété amène une indifférence, à distinguer, encore une fois, de la narcose, et, par conséquent, supprime les réponses à ces messages.

L'information-douleur n'étant plus perçue comme étant de la douleur, le sujet ne va pas mettre en jeu les réponses organiques habituelles à la douleur.

EFFETS COMMUNS CELLULAIRES

Les phénothiazines favorisent la rentrée du potassium dans la cellule. Ils élèvent donc, le potentiel de repos, ou potentiel de membrane, donné par la formule :

$$pm = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{(K_i)}{(K_e)} \cdot \frac{(Na_e)}{(Na_i)} \text{ etc...}$$

où pm = polarisation de membrane

R = constante des gaz

T = température absolue

F = Faraday

Les dérivés de la phénothiazine élèvent le taux de potassium intracellulaire et puisque ce potassium intra-cellulaire est prélevé sur le potassium extracellulaire, ils peuvent provoquer une diminution de K_e . Les dérivés de la phénothiazine sont tous des hypokaliémisants puissants, mais ils rendent positif le bilan potassique car, s'ils sont hypokaliémisants, ils diminuent aussi la kaliurie.

Cet effet hyperkalicytant aboutit à une augmentation de la polarisation de membrane, donc à une relaxation de la cellule. Cette relaxation cellulaire intervient à tous les niveaux, à des degrés divers, bien sûr, notamment au niveau de la fibre lisse vasculaire. D'où relâchement des vaisseaux, ou vasoplégie déjà rencontrée sur le plan systémique. La relaxation peut aussi se faire sentir sur la fibre musculaire striée, d'où un certain relâchement musculaire. Cet effet peut se manifester également sur la fibre lisse intestinale,

PRINCIPALES PHENOTHIAZINES ET DROGUES SEMBLABLES UTILISES EN ANESTHESIOLOGIE

NOM DU CODEX	SPECIALITE	POSOLOGIE	T.A.	Pls	A.H.	P.S.	S.-	Nar cose	Tran- quil.	Usage courant
PROMETAZINE	PHERNERGAN	1 mg/kg 0,05	↘	0	+++	+ -	+ -	++	+	Prémédication M 1
THIAZINANUM	MULTERGAN	15 mg/kg	0	0	++	+		+		Prémédication
DIETHAZINE	DIPARCOL	5-10 mg/kg 0,25	↗	↗	+	+++	+ -	+ -	+	DipDol.
CHLORPROMAZINE	LARGATIL	1 mg/kg 0,05	↘↘	↗↗	+ -	-+	+ -	+	++	M 1
ACEPROMAZINE	PLEGICIL	0,5 mg/kg 0,02	↘↘	↗	+ -	+	+++	+ -	+	M 3 - PX - Plégidol
LEVOMEPRIMAZINE	NOZINAN	0,75 mg/kg 0,025	↘	0	+	+	++	+	+	Prémédication Nozinan-palfium
ALIMEMAZINE	THERALENE	1,5 mg/kg 0,05	↘	0	+	+	++	+	+	
CHLORPROTIXENE	TARACTAN	0,75 mg/kg 0,015	↘	0	+ -	+	++	+	+ -	Taractan-Palfium
PROTHIPENDYL	DOMINAL	1,5 mg/kg 0,05	↘		+ -	+ -	+	+	+ -	

Les sympathoplégiques laissent persister l'hyperglycémie d'origine adrénalinique. Les neuroplégiques agissent beaucoup plus bas sur la chaîne des réactions métaboliques, puisqu'ils interviennent seulement au niveau de la réaction pyruvate-malate. Or l'adrénaline, comme les autres catécholamines, agit en favorisant la synthèse de 3'5' AMP, qui favorise la transformation de la phosphorylase b en a, et en favorisant l'activité phosphorylasique, elle favorise la glycogénolyse. Les effets périphériques de l'adrénaline sont supprimés mais son activité phosphorylasique continue et détermine une accumulation de corps réducteurs. En fait, les propriétés cellulaires et métaboliques des phénothiazines sont surtout dominées par leurs effets protecteurs membranaires d'autant plus sensibles qu'ils s'accompagnent d'hypothermie et portent en particulier sur les membranes mitochondriales et lysosomales.

B/ EFFETS PARTICULIERS DES DIFFERENTES PHENOTHIAZINES, PHENOTHIAZINES ANTI-HISTAMINIQUES

Les plus anciennes phénothiazines sont celles dont les vertus anti-histaminiques sont les plus importantes.

La PROMETHAZINE, d'abord, dont les propriétés sont résumées dans le tableau, a pour principal nom de spécialité PHENERGAN.

La notion de posologie ne doit pas être rigide. Toutes ces drogues possèdent des effets cumulatifs, lorsque les injections sont répétées. Une dose indiquée de 1 milligramme-kilo signifie que c'est une dose moyenne chez l'adulte sain, normal, donnée en une fois. Mais certains sujets plus fragiles ou chez lesquels on souhaite un effet moins important devront recevoir moins. La notion de posologie ne doit constituer qu'un guide, qui ne remplacera pas l'observation du malade au cours de l'administration. Les dérivés de la phénothiazine étant actifs, ils ne peuvent se donner qu'à la demande, c'est-à-dire par doses fractionnées, jusqu'à obtention de l'effet recherché. Ces remarques sont en contradiction avec l'utilisation de ces drogues, parfois, par voie intramusculaire qui aux yeux du pharmacologiste est une voie discutable car elle modifie assez considérablement la pharmacodynamie des drogues. Les différences de résorption d'un sujet à l'autre, et chez le même sujet suivant la profondeur d'injection, sont très importantes.

PRINCIPALES PHENOTHIAZINES ET DROGUES SEMBLABLES UTILISES EN ANESTHESIOLOGIE

NOM DU CODEX	SPECIALITE	POSOLOGIE	T.A.	Pls	A.H.	P.S.	S.-	Nar cose	Tran- quil.	Usage courant
PROMETAZINE	PHERNERGAN	1 mg/kg 0,05	↘	0	+++	+ ₋	+ ₋	++	+	Prémédication M 1
THIAZINANUM	MULTERGAN	15 mg/kg	0	0	++	+		+		Prémédication
DIETHAZINE	DIPARCOL	5-10 mg/kg 0,25	↗	↗	+	+++	+ ₋	+ ₋	+	DipDol.
CHLORPROMAZINE	LARGATIL	1 mg/kg 0,05	↘↘	↗↗	+ ₋	-+	+ ₋	+	++	M 1
ACEPROMAZINE	PLEGICIL	0,5 mg/kg 0,02	↘↘	↗	+ ₋	+	+++	+ ₋	+	M 3 - PX - Plégidol
LEVOMEPRIMAZINE	NOZINAN	0,75 mg/kg 0,025	↘	0	+	+	++	+	+	Prémédication Nozinan-palfium
ALIMEMAZINE	THERALENE	1,5 mg/kg 0,05	↘	0	+	+	++	+	+	
CHLORPROTIXENE	TARACTAN	0,75 mg/kg 0,015	↘	0	+ ₋	+	++	+	+ ₋	Taractan-Palfium
PROTHIPENDYL	DOMINAL	1,5 mg/kg 0,05	↘		+ ₋	+ ₋	+	+	+ ₋	

PHARMACODYNAMIE DE LA PROMETHAZINE

Elle donne une légère hypotension. Ses effets sur la fréquence cardiaque sont peu importants, et l'on peut les considérer, en règle, comme nuls.

Son action anti-histaminique (AH) doit être distinguée pour plusieurs raisons : d'abord parce que c'est une action dosable. Un produit est dit anti-histaminique, quand il s'oppose chez l'animal aux effets d'une certaine dose d'histamine. Or, la prométhazine est un remarquable anti-histaminique. Ensuite parce que cet effet anti-histaminique, est important en anesthésiologie étant donné les nombreux médicaments et protéines étrangères injectés aux malades et susceptibles de déclencher des accidents allergiques.

Si l'on prend l'atropine comme "vagolytique-étalon", les effets vagolytiques (PS-) de la prométhazine sont assez discrets. Ses effets sympatholytiques (S-) existent aussi mais un peu moins marqués que ses effets parasympholytiques. Ses effets centraux sont ataraxiques.

La prométhazine, à des degrés divers, suivant les doses, et surtout suivant les sujets, a des effets hypnogènes, et provoque sinon une vraie narcose aux doses usuelles, au moins une indifférence, et en tout cas une perte du "self-contrôle". Ainsi, en pratique, administrée à un sujet qui souffre, et non associée à un analgésique, elle peut provoquer de l'agitation parce que le patient n'a plus assez de lucidité pour contrôler ses réactions à la douleur qui n'est pas suffisamment atténuée. On observe notamment cette incoordination, cet état confusionnel provoqué chez le vieillard.

LE THIAZINAMIUM ou Multergan est une autre phénothiazine anti-histaminique. La dose est de 15 milligrammes par kilo de poids corporel. Il est non seulement anti-histaminique mais aussi assez fortement vagolytique. Mais il n'existe pas de forme injectable et c'est sans doute pourquoi il n'a jamais été beaucoup utilisé en anesthésiologie. Le Multergan est une forme "de passage" avec un autre groupe de dérivés de la phénothiazine qui, eux, sont fortement vagolytiques et dont le seul représentant utilisé en France est la diéthazine.

PHENOTHIAZINES VAGOLYTIQUES. La diéthazine, est connue en France sous le nom de DIPARCOL, dans d'autres pays : ANTIPAR, LATIBON. Sa posologie est assez large puisqu'elle est cinq à dix fois celle de la prométhazine, 5 à 10 milligrammes avec comme dose initiale standard moyenne intra-veineuse, chez l'adulte, 0,25 g.

Ses effets parasympholytiques dominent sa pharmacodynamie. Elle est presque aussi vagolytique que l'atropine. Ses effets sympatholytiques, en revanche, sont discrets et marqués par ses effets anti-cholinergiques. Ses effets anti-histaminiques existent en même temps, mais beaucoup moins marqués qu'avec la prométhazine ou le thiazinanium, et cette action vagolytique explique que non seulement la tension artérielle n'est pas abaissée mais qu'elle est parfois même augmentée, et aussi que la fréquence cardiaque soit nettement accélérée. Les effets narcotiques sont moins marqués que ceux de la prométhazine. Mais l'action lobotomisante, c'est-à-dire l'indifférence, l'ataraxie, est très accusée.

PHENOTHIAZINES SYMPATHOLYTIQUES

Ce sont toutes les promazines et elles sont fort nombreuses.

La CHLORPROMAZINE a apporté un renouveau important en pharmacologie et en clinique. Son nom en France est LARGACTIL ; dans d'autres pays, elle s'appelle "MEGAPHEN". Sa posologie est moins large que celles de la prométhazine et de la diéthazine puisqu'elle est de l'ordre du mg/kg. La dose initiale standard intra-veineuse chez l'adulte sain serait de 25 milligrammes, à injecter prudemment.

Ses effets sur le système neuro-végétatif ou sur les médiateurs chimiques, sont les mêmes que ceux des autres phénothiazines, mais à des degrés différents. Ainsi, ce sont ses effets sympathoplégiques qui prédominent. Ses effets parasympathoplégiques ou para-sympatholytiques existent, mais mineurs. Ses effets anti-histaminiques existent aussi, mais discrets par rapport à ceux de la prométazine.

Fortement sympathoplégique, elle provoque une hypotension par vasoplégie, parfois très marquée. Mais cette hypotension ne s'accompagne pas d'un ralentissement de la fréquence cardiaque pour des raisons métaboliques. La chlorpromazine augmente nettement la fréquence cardiaque.

Les effets narcotiques de la chlorpromazine sont négligeables. En revanche, ses effets "lobotomisants" sont très nets. Elle a été la première drogue capable de déconditionner un animal conditionné "à la PAVLOV", cette propriété a été à la base de l'essor de la chlorpromazine, puis des autres promazines en neuro-psychiatrie.

L'emploi de la chlorpromazine en anesthésiologie se résume maintenant à son introduction dans certains mélanges protecteurs ou "cocktails lytiques". La chlorpromazine entre dans le premier de ces cocktails "le mélange n° 1, ou M 1".

- La PROMAZINE a été utilisée ensuite aux Etats-Unis sous le nom de "SPARINE".

- Un peu plus tard est apparue une promazine acétylée ou ACEPROMAZINE. Cette acépromazine appelée PLEGICIL, a une posologie encore inférieure à celle de la chlorpromazine, puisqu'elle est de 1/2 mg/kg ; elle est donc plus puissante. La dose initiale standard intra-veineuse, chez l'adulte moyen, serait de 10 à 20 milligrammes, à injecter lentement. Ses effets prédominants sont sympathoplégiques et aussi réticulo-plégiques avec l'indifférence qu'ils comportent. Ses effets narcotiques sont presque nuls. Ses effets para-sympatholytiques sont très peu importants. Ses effets anti-histaminiques, assez mineurs. Elle provoque une hypotension, surtout posturale, nette. L'augmentation de la fréquence cardiaque est un peu moins nette qu'avec la chlorpromazine. Le plégicil est utilisé en particulier dans un cocktail du même type que le cocktail M 1 qui s'appelle M 3. Il a été utilisé aussi dans un mélange plégicil-lidocaïne, appelé "mélange PX" où l'on ajoutait à l'acétyl-promazine ce qui lui manquait d'effets analgésiques, en utilisant une "caïne", dont les effets durables, la XYLOCAINE, et où on ajoutait à la xylocaïne ce qui lui manquait d'effet neuroplégiques et tranquillisants en lui associant une promazine. Enfin, le plégicil fut employé sous forme de "PLEGIDOL" (Plégicil dolosal), qui est une association, très analgésique, où les effets analgésiques du dolosal sont potentialisés par l'acétyl-promazine.

A la suite de l'ACETYL-PROMAZINE ou PLEGICIL, la MEPAZINE fut commercialisée en Allemagne sous le nom de PACATAL.

LA LEVOMEPRMAZINE ou NOZINAN est un produit assez utilisé, dont la posologie est du même ordre que celle des autres promazines, 3/4 de mg/kg, dont les effets, d'une manière générale, sont assez atténués, mais très complets puisqu'elle est modérément sympathoplégique, légèrement anti-histaminique, assez narcotique, tranquilisante, avec une hypotension relativement modérée, et une tachycardie inconstante. C'est donc, un "protecteur" doux, plus facile à manier que les promazines majeures, comme les premières promazines et l'acétyl-promazine, mais qui n'est certainement pas dénué d'intérêt chez des sujets en mauvais état général confrontés à une agression grave. Le nozinan a sans doute aussi des effets analgésiques assez importants ; c'est pourquoi il est prescrit assez souvent pour des douleurs rebelles dans l'association nozinan-aspirine, même sous la présentation faible (comprimés à 3 milligrammes).

En fait, on utilise plus souvent les ampoules à 25 milligrammes dont on donne une à deux ampoules par voie intra-musculaire, par jour.

Nous utilisons enfin aussi une phénothiazine relativement nouvelle, le 91-59 RP ou 13-17 AN, commercialisée sous le nom de LEPTRYL.

Le 13-17 AN est une amine dérivée de la phénothiazine. Il s'apparente au neuroleptique sédatif qu'est la lévomépromazine par la présence d'un groupement méthyl sur le deuxième carbone de la chaîne propylée latérale. Par rapport à la lévomépromazine, il est moins toxique, moins adrénolytique, moins hypotenseur, moins cataleptisant, moins anti-histaminique, et plus anti-émitissant ; d'autre part, il est peu tachycardisant, non anticonvulsisant, peu spasmolytique et non vagolytique. Des essais qu'ils ont réalisés sur l'homme, MIALON et DELEUZE concluent qu'il s'agit d'un neuroleptique mineur dont l'originalité est d'être un sédatif important n'entraînant pas de phénomènes secondaires.

Pour ROUGEAS et SEGUIN, le 13-17 AN présente les caractéristiques suivantes :

- Neuroleptique puissant, fortement sédatif, potentialisant l'analgésie de la dextromoramide.
- Neuroplégique faible, peu adrénolytique, peu tachycardisants, peu hypotenseur, sauf chez les malades opérés en décubitus ventral ou en position assise.
- Hypothermisant marqué, facilitant la mise en hypothermie ; l'absence de réaction du malade malgré une réfrigération active, confirme ses effets protecteurs.
- Enfin, il ne déprime pas la ventilation et il n'exagère pas, au contraire, la dépression ventilatoire due à la dextromoramide.

M. GUILMET, DELIGNE, M.C. MATILLON et J.H. GAUDY (1969), à l'issue d'essais cliniques, pensent que le 13-17 AN associé à la dextromoramide permet la réalisation d'une neuroleptanalgie très satisfaisante.

- L'induction est relativement rapide, de l'ordre de dix minutes sur un malade qui reste conscient et coopérant, quoique rapidement indifférent, sans la moindre dépression ventilatoire.
- Les réflexes pharyngo-laryngés sont rapidement diminués. La canule de Mayo est vite tolérée, l'intubation trachéale est facile après anesthésie locale, progressive et soignée.

- La stabilité cardio-vasculaire est remarquable.
- La perfusion périphérique est bonne.
- La ventilation se trouve modérément ralentie en fréquence, mais l'amplitude est augmentée.
- L'adjonction de protoxyde d'azote provoque une narcose rapide.
- Le réveil anesthésique est rapide avec récupération des réflexes de la toux, de la conscience, mais l'indifférence est marquée. Dès qu'on cesse les stimulations, le malade replonge dans une sorte de torpeur mais sans dépression ventilatoire, sans oubli de respirer, sans chute de la langue. Il reste chaud et coloré avec une tension artérielle inférieure à la normale, mais insensible aux différentes manipulations que nécessite la remise au lit.
- Son effet anti-émétisant en fait, enfin, un bon agent de prémédication.

La METOPROMAZINE ou Mopazine est peu utilisée en anesthésiologie.

L'AMINOPROMAZINE, peu connue en France sous le nom de LISPAMOL, est utilisée surtout pour ses propriétés anti-spasmodiques.

Par contre, L'ALIMEMAZINE constitue sous le nom de théralène, un neuroplégique, ayant, en plus faible, la pharmacologie du NOZINAN. En réalité, ce sont les propriétés galéniques du produit qui ont orienté ses indications. La forme sirop a, en effet, largement favorisé son utilisation chez l'enfant. La posologie du théralène est assez large puisqu'elle monte à environ 2 mg/kg.

Proches parents de la famille des dérivés proprement dits de la phénothiazine, deux autres produits sont utilisés :

Le CHLORPROTIXENE, dérivé du THIOXANTHENE, connu sous le nom de TARACTAN. Le taractan a toute la pharmacodynamie des dérivés de la phénothiazine, puisqu'il est nettement sympathoplégique, un peu narcotique, assez tranquillisant, assez para-symphatholytique, un peu anti-histaminique. Il ne fait que légèrement tomber la tension artérielle malgré ses effets sympathoplégiques. Il accélère peu la fréquence cardiaque. Il est d'emploi plus facile que les promazines majeures mais peut-être un peu moins protecteur. La posologie du taractan est d'environ 3/4 de mg/kg ; au cours d'une intervention, elle va de 15 à 75 milligrammes par voie veineuse. Elle est donc assez large. Le taractant est surtout utilisé en association avec la dextromoramide, ou palfium.

Le Prothipendyl ou DOMINAL dont la formule est assez proche de celles phénothiazines, a une pharmacodynamie très semblable mais très atténuée avec une posologie moyenne de 1 milligramme et demi par kilo : le dominal est hypotenseur de façon inconstante. Il est parfois tachycardisant. La sympathoplégie est discrète. Les effets parasymphatholytiques sont à peu près inexistantes puisque avec l'association dominal-palfium, on voit apparaître les effets broncho-constricteurs du morphinomimétique. Les effets narcotiques sont assez marqués. Les effets tranquilisants sont moins bons que ceux des phénothiazines.

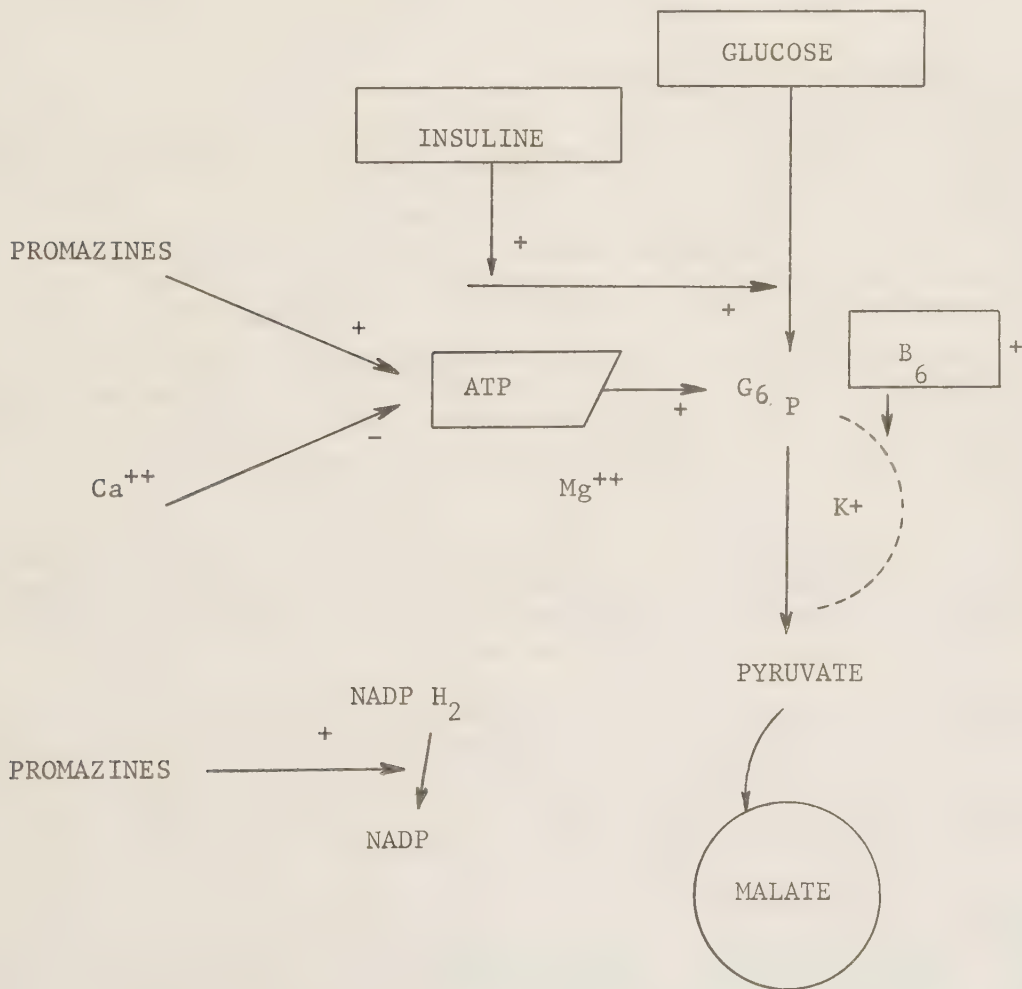
UTILISATION DES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

I - INTRODUCTION

Les dérivés de la phénothiazine agissant de deux façons principales sur le métabolisme.

- d'une part, en tant que facteur négatif de l'ATPase,
- d'autre part, en tant que facteur positif de l'oxydation du NADP H_2 , c'est à-dire favorisant l'accumulation d'ATP, et orientant les substrats vers la voie des pentoses.

Cette notion simplifiée fournit des règles pour réaliser les mélanges dans lesquels vont entrer les dérivés de la phénothiazine. Ces mélanges étant donnés par voie veineuse, et à la demande, c'est-à-dire soit en injections fractionnées, soit en goutte à goutte, avec une posologie réglée d'après les effets observés chez le sujet, devront avoir une support.



II - LES ADJUVANTS DES NEUROPLEGIQUES

Le contenu du flacon est important, car il peut, soit s'opposer dans une certaine mesure, aux effets des dérivés de la phénothiazine, soit les favoriser.

1- Les substrats énergétiques

Les promazines orientant le métabolisme dans la voie des pentoses, cette voie doit être alimentée en substrats énergétiques. Or, le substrat qui alimente la voie des pentoses est le glucose 6 phosphate dont l'organisme doit donc disposer. Ce corps ne peut être directement administré mais il peut être apporté par l'intermédiaire de son précurseur, le glucose. Le liquide perfusé devra être à base de glucose. Les autres glucides ne sont pas utilisables. Le glucose doit être donné à dose importante. Les besoins caloriques journaliers d'un sujet, même au lit, même au repos, même sous l'influence de sédatifs, sont d'environ 2 000 à 2 500 calories, à fortiori, s'il doit supporter une intervention chirurgicale grave. Un glucide donnant 4 calories au gramme, au maximum pour apporter 2 000 calories, il faudrait 500 g. de glucose qu'il est difficile de donner sur 24 heures. En tout cas, ce glucose peut être apporté en solution assez concentrée, au minimum 10 %, au maximum 30 %. Il représente l'essentiel.

2- Les hormones, Enzymes et Vitamines

Mais il apparaît logique d'essayer de donner aussi les facteurs qui en favorisent l'orientation vers la voie oxydative directe. D'abord, il doit être phosphorylé. Il faudra donc apporter de l'insuline qui agira sur l'hexokinase, facteur positif de la réaction glucose-glucose 6 phosphate. La quantité d'insuline administrée devra être dosée d'après la quantité de sucres réducteurs éliminée par les urines et correspondra à la quantité qu'il faut pour que le glucose administré ne soit pas éliminé par l'organisme.

En réalité, ce schéma théorique est rarement appliqué faute de moyens et de temps. On considère, en pratique, que l'opéré se conduit comme un insulino privé du point de vue métabolique et ce d'autant moins qu'on s'éloigne du jour de l'intervention. La posologie, pour la même dose de glucose doit donc aller en décroissant.

Une vitamine, la pyridoxine ou vitamine B 6 peut aussi favoriser l'utilisation du glucose 6 phosphate dans la voie des pentoses, en favorisant une des premières réactions du cycle des pentoses. Elle a d'autres rôles dans les réactions de désamination et de transamination.

En pratique, ces apports glucose-insuline-B 6 sont suffisants, la pyridoxine étant d'ailleurs facultative. Mais d'autres facteurs peuvent être ajoutés. L'administration d'ATP (striadyne 0,06 IV) peut aider au processus de phosphorylation encore que le phosphore ainsi injecté soit probablement vite éliminé sous forme de phosphate inorganique.

3- Les électrolytes

Les dérivés de la phénothiazine, qui orientent vers la voie des pentoses, favorisent l'accumulation intra-cellulaire d'ATP, augmentent la polarisation membranaire, augmentent l'énergie potentielle intra-cellulaire et tous ces phénomènes s'accompagnent entre autres, d'une réintégration cellulaire de potassium qui se traduit par une diminution du potassium extra-cellulaire, c'est-

à-dire par une hypokaliémie ou, plus précisément, par une augmentation du rapport K_i/K_e . Puisque K_e diminue, il est logique de le remplacer par du potassium pour conserver le rapport K_i/K_e dans les limites de la normale. On peut l'ajouter sous forme de lactate de potassium pour bénéficier aussi de l'anion lactate utilisable dans les processus métaboliques, mais, il est vrai, seulement si LDH et NAD restent disponibles, ce qui est hypothétique chez l'agressé en hypoxie tissulaire. On peut l'apporter sous forme de gluconate qui réalise un substrat énergétique, ou encore de propionate, voire même d'aspartate. Mais, en fait, l'anion chlore étant souvent déficitaire chez les sujets agressés, c'est sous forme de KCl que l'on donnera le plus souvent le potassium.

D'autres cations sont intéressants. Le magnésium, le plus souvent sous forme de $Cl\ 2\ Mg$, préside à l'utilisation de l'ATP. Le calcium, le plus souvent sous forme de chlorure de calcium, parce que c'est le sel le plus ionisé, corrige les effets exagérés des dérivés de la phénothiazine en excitant l'activité ATPasique donc en s'opposant à l'accumulation d'ATP, que favorisent les promazines. Le sodium ne doit pas être associé aux dérivés de la phénothiazine, sauf s'il y a des pertes sodées extra-rénales qui sont à compenser : aspiration gastrique, vomissements, transpiration abondante, déperdition biliaire. En effet, les phénomènes de relaxation cellulaire, d'hyperpolarisation, d'accumulation d'ATP intra-cellulaire qui sont recherchés, vont avec une extension de 3 ions sodium pour 2 ions potassium, 1 ion hydrogène, qui maintient de toute façon la natrémie, et le capital sodé de l'organisme. En cas d'agression, le tubule rénal réabsorbe d'autant plus de sodium qu'il a plus d'ions hydrogène à éliminer. Il se produit donc une rétention sodée.

III - LES MELANGES NEUROPLEGIQUES

1 - Choix des neuroplégiques

Le but de l'administration de ces dérivés de la phénothiazine, va être de minimiser les réactions à l'agression ou de minimiser la réponse aux messages "douleur" perçus à la périphérie, décodés au niveau de la substance réticulée, reconnus par le cortex (algognosie) qui d'ailleurs les transforme en fonction des expériences antérieures (algorithme) mémorisées. L'intensité de la réponse de l'organisme est variable selon la quantité et la nature de l'information, l'importance de l'algognosie et de l'algorithme. Mais les formes de la réponse restent identiques : c'est une réponse vagale, d'abord, qui passe très souvent inaperçue, et qui est parfois absente. Elle se manifeste par une vasodilatation et un collapsus.

C'est surtout une réponse sympathique en vaso-constriction avec, aussi, la sécrétion médullo-surrénale d'adrénaline et l'excitation hypophysaire par les catécholamines de la cortico-surrénale.

Le cerveau envoie aussi des messages à la voie centrifuge motrice dont la réponse est tremblement, horripilation, contractures, frissons, pour augmenter la thermogénèse d'origine musculaire. L'usage des dérivés de la phénothiazine a pour but d'atténuer ces réponses à l'agression, de supprimer la réponse aux messages chargés de l'information-douleur, de l'information-chaud, de l'information-froide, par exemple, lorsque cette information dépasse les possibilités de réponse de l'organisme.

Pour supprimer la réponse au message, plusieurs possibilités sont offertes : l'idéal serait de pouvoir bloquer les messages à la périphérie, de supprimer

leur émission avec l'anesthésie locale, la loco-régionale, l'anesthésie tronculaire, la rachi-anesthésie, mais, en pratique, ce n'est ni toujours possible ni toujours suffisant.

La prométhazine a des effets assez intéressants sur la voie centripète mais ils sont discrets. Les dérivés de la phénothiazine agissent mieux sur le centre de décodage qu'ils perturbent de façon assez considérable. Ils ont quelques effets vagolytiques, surtout la diéthazine, un peu la prométhazine, les promazines, la chlorprotixène, un peu moins le prothipendyl. Dans leurs effets périphériques, ils ont essentiellement une action sympathoplégique ou sympatholytique, qui est surtout liée aux promazines, au chlorprotixène. Donc, les dérivés de la phénothiazine, judicieusement choisis et associés, doivent pouvoir atténuer l'émission des messages, perturber profondément le décodage, inhiber les voies centrifuges porteuses de la réponse à ces messages. Il devient inutile d'agir directement sur le cortex par une narcose puisque le cortex est "déconnecté" de la périphérie. C'est l'indifférence ou aussi l'ataraxie, la tranquillisation, l'effet lobotomisant pharmacodynamique. Ainsi, pour obtenir une bonne inhibition des réponses à l'agression, surtout dans le domaine sympathique, les promazines apporteront leur effet réticulo-plégique et leur effet sympathoplégique périphérique. Elles seront presque toujours associées à un analgésique car elles ont peu d'action sur la voie centripète.

Donc, le mélange le plus puissant comportera une promazine, qui pourra être une chlorpromazine (largactil), une acétylpromazine (plégicil), une lévomépromazine (Nozinan) ou encore le chlorprotixène (taractan).

L'analgésique peut être un morphinomimétique, une péthidine (dolosal) qui aura des effets parasympatholytiques ou un analgésique plus puissant, la dextromoramide (palfium) ou le R 1406 (phénopéridine).

2- Modalités techniques

En pratique, dans le flacon, sur ces données, nous pouvons mettre, soit par exemple, le mélange "M 1" qui comporte :

- LARGATIL, c'est la promazine : 0,05
- DOLOSAL, c'est le morphinomimétique = 0,10
- PHENERGAN, c'est l'anti-histaminique de synthèse = 0,05

soit un mélange "M 3" qui comporte PLEGICIL : 0,02, DOLOSAL, PHENERGAN, ces deux dernières aux mêmes doses, et toujours suivant le même principe, perfusées par voie veineuse en goutte-à-goutte.

Le taractan a des effets légèrement anti-histaminiques, et hypnogènes, ce qui dispense d'associer un anti-histaminique de synthèse, comme le phénergan.

Nous utilisons, en pratique, de préférence le mélange taractan-palfium. Certains, gardant comme support le flacon de glucose-insuline-B 6 préparent dans une seringue 15 milligrammes de taractan et 5 milligrammes de palfium, de sorte que cela fasse, en diluant à 10 millilitres, par exemple 1/2 milligramme de palfium par millilitre. Ce mélange est administré en injections fractionnées dans la tubulure de perfusion, ml par ml jusqu'à obtention de la dose de "charge" ou dose nécessaire pour que le malade supporte le coup de bistouri sans répondre aux stimuli nociceptifs. Les injections seront ensuite reprises en les espaçant de plus en plus. Nous préférons, comme DELIGNE, perfuser le chlorprotixène goutte à goutte associé au palfium et sur ce fond de réticuloplégie protectrice, adapter l'analgésie en injectant le palfium dans la tubule de perfusion, milligramme par milligramme.

3- Contrôle des effets obtenus avec les mélanges neuroplégiques

Les neuroplégiques ont pour résultat une vasoplégie, donc une hypotension posturale, et une augmentation de la thermolyse, d'où un léger hypométabolisme, avec hypokaliémie, une hyperpolarisation membranaire et une augmentation de l'énergie potentielle intra-cellulaire. L'effet sera donc obtenu lorsqu'on aura observé une légère hypotension, une légère hypothermie, mais seulement si cette hypothermie centrale s'accompagne d'un régime circulatoire périphérique correct, grâce à la vasoplégie, seulement si cette hypothermie centrale s'accompagné d'une température cutanée non abaissée. Selon une image familière, il faut que les malades sous dérivés de la phénothiazine, aient le "derrière" froid (hypothermie centrale) et le nez chaud. Ils ont alors une bonne perfusion rénale, ils ont donc une diurèse élevée. Les mélanges étant hypokaliémisants, ont doit avoir une baisse de kaliémie et, plus exactement un bilan potassique positif. On doit observer aussi une baisse de la kaliurie.

Sous l'action des cocktails lytiques associés aux solutés énergétiques, la capacité de réponse à un excitant, c'est-à-dire l'excitabilité, et, en particulier, l'excitabilité musculaire striée augmente. D'ailleurs, un élément quelconque peut-être à la fois relâché et hyperexcitable. La fibre lisse intestinale, par exemple, sous l'influence d'un dérivé de la phénothiazine va être relâchée, puisqu'elle va accumuler de l'énergie, donc devenir hyperpolarisée, en utilisant sa voie des pentoses qui est prépondérante à ce niveau.

Il y a une voie Embden-Meyerhoff mais pas de Krebs. A la moindre excitation, le bol alimentaire, par exemple, ou encore, le sodium, elle va se contracter très facilement, ce qui distingue cette relaxation en hyperpolarisation de l'atonie en dépolarisation. Ainsi, sous l'influence des perfusions de phénothiazine avec soluté énergétique, on doit voir associées une augmentation de l'excitabilité et une relaxation. C'est vrai pour la fibre intestinale. C'est encore plus vrai pour la fibre lisse vasculaire : la vasoplégie peut être corrigée facilement, immédiatement, par une catécholamine.

4- Les mélanges neuroplégiques à effet vagolytique prédominant

D'autres types de mélanges se proposent de bloquer davantage la voie parasympathique post-ganglionnaire ou la synapse ganglionnaire du système parasympathique. Ces mélanges, qui sont aussi à base de dérivés de la phénothiazine, ont des indications un peu différentes de ceux dont l'action prédominante est la sympathoréticuloplégie.

Les régions sous-diaphragmatiques sont celles qui sont le point de départ et le point d'arrivée des messages d'origine les plus intenses, et qui donnent lieu aux réponses, surtout sympathiques les plus marquées. Donc, il est normal qu'un blessé de l'abdomen, ou victime d'un broiement de membre, soit mis sous la protection de dérivés sympathoplégiques. Au contraire, au-dessus du diaphragme, le poumon et les organes intra-thoraciques, d'une façon générale sont des véritables "éponges à acétylcholine", des organes très cholinergiques, dont la réponse à l'agression va être du type vagal : c'est le bronchospasme, le laryngospasme, l'hypersécrétion, la toux, le hoquet. La face et le cou sont des territoires qui sont le point de départ et le point d'arrivée de réactions surtout vagales. Les dérivés de la phénothiazine, à propriétés anticholinergiques sont surtout utilisés sous forme d'un mélange proposé en 1950 par P. HUGUENARD sous le nom de DIP-DOL, à base de diéthazine (Diparcol) et de péthidine (Dolosal).

La posologie de la diéthazine est plus large que celle des promazines. On met dans un flacon de 250 ml car on doit toujours l'administrer en goutte à goutte : 250 mg avec de la péthidine, 100 mg. On perfuse goutte à goutte, et on obtient au bout d'un temps d'écoulement, variable suivant les sujets, parfois minime chez le grand vieillard, un état d'indifférence et d'euphorie mais auquel se superposent les manifestations de l'action anti-vagale. A ces effets, il convient de superposer la tachycardie, parfois un certain degré d'hypertension et surtout l'effet anti-tussique, asséchant, bronchodilatateur, qui font de ce mélange le mélange type pour la préparation du "poumon humide", du scléreux pulmonaire, de l'emphysémateux, de l'asthmatique, à l'intervention.

Ce "DIP-DOL" n'est pas, en général, suffisant à lui seul. On peut concevoir de nombreuses associations : l'association dip-dol + anesthésie locale est beaucoup utilisée en chirurgie maxillo-faciale où elle dispense parfois de l'intubation trachéale.

L'association DIP-DOL-VIADRIL, c'est-à-dire Dipdol plus anesthésie stéroïde, est utilisée lorsque la locale est de pratique trop mal commode, et par exemple en orthopédie chez le vieillard ; la fracture du col est une des indications types de cette association Dip-Dol-Viadril. La prémédication Phénergan-Dolosal, donnée par voie intra-musculaire est passée vraiment dans les mœurs. Elle associe les effets anti-histaminiques du phénergan, intéressants pour prévenir les réactions allergiques aux transfusions, aux diverses drogues que l'on administre ensuite au sujet, aux effets analgésiques de la péthidine, qui ne sont pas négligeables et qui sont complétés par les effets narcotiques du phénergan. Cette prémédication constitue donc un début de "protection" qui ne saurait concurrencer les mélanges majeurs étudiés.

=====

/ VII - LES BUTYROPHENONES /

/=====

A - PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE

Expérimentalement, à des degrés divers suivant les doses, les espèces animales et la voie d'introduction utilisées, ces neuroleptiques manifestent au niveau du :

I- SYSTEME NERVEUX CENTRAL

A. Une action sédatrice générale

- Effet hypnotique propre, plus ou moins net (réflexe de redressement)
- Diminution de la motilité spontanée (actographie chez la souris)
- Action anti-émotive (inhibition de la défécation émotionnelle dans le test de l'open-field)
- Diminution des réflexes d'investigation, de curiosité, d'agilité.
- Perturbation des réflexes de posture et d'équilibration.
- Diminution de l'agressivité spécifique et interspécifique.

B. Une certaine action analgésique propre

C. Une modification du comportement appris, avec inhibition des réflexes conditionnés (réflexe d'évitement, d'échappement : test du Jumping-Box, du mât, du labyrinthe).

D. Une modification du comportement provoqué

- Diminution de l'hypermotricité amphétaminique
- Diminution de la combativité et de l'agressivité mutuelle d'animaux groupés soumis à une stimulation nociceptive
- Arrêt de la course circulaire des souris valseuses IDPN (préparées par l'iminodipropionitrile), avec éventuellement normalisation de leur comportement moteur après stimulation (alors que le réflexe de nage, dont la perte est caractéristique du syndrome IDPN, n'est pas récupérable, pas plus d'ailleurs qu'avec d'autres neuroleptiques).

E. Une modification des effets de certains agents pharmacodynamiques

- Phénomènes de potentialisation : des effets des anesthésiques généraux, des analgésiques, et des barbituriques.
- Action anti-amphétamine :
- Diminution de la toxicité de l'amphétamine chez des souris groupées.
- Inhibition des réflexes de mastication déclenchés par ce psycho-neuro-analytique chez le rat.
- Action anti-apomorphine :
- Inhibition des réflexes de mastication induits par l'apomorphine chez le rat.
- Puissante activité anti-émétique (vomissements apomorphiniques chez le chien)

F. Des effets cataleptigènes qui revêtent expérimentalement plusieurs aspects : hypertonie, diminution de l'activité motrice, conservation des attitudes imposées, immobilité catatonique (non précédée d'ataxie comme avec la chlorpromazine, catalépsie avec ptoses palpébral).

G. Une inhibition de l'oedème au Dextran. Test remarquable de l'activité anti-psychotique des neuroleptiques en général, et des butyrophénones en particulier (KATO, GOZSY et coll. 1964).

II - LES BUTYROPHENONES manifestent au niveau du système NEURO-VEGETATIF

A. Un effet hypothermisant relativement faible, ne perturbant que peu la thermorégulation, si l'on compare leur action à celle des phénothiazines ou du chlorprotixène.

B. Une action anti-choc appréciée par la protection contre le choc traumatique de rats placés dans un tambour rotatif (test de NOBLE et COLLIP).

C. Peu ou pas de protection régulière et importante contre l'ulcère de contrainte du rat, (au contraire de la chlorpromazine (BUHEL et GALLAIRE, 1965)).

D. Pas d'action myotique ou mydriatique, chez la souris

E. Des actions adrénolytiques ou sympatholytiques

- Protection contre la toxicité d'une dose létale d'adrénaline ou de L00: ADRENALINE (bon test de leur activité adrénolytique générale).

- Inhibition des effets hypertenseurs de l'adrénaline (et inversion chez le chien par le dropéridol des effets hypertenseurs de l'adrénaline), de même le dropéridol confère une :

. protection contre les troubles du rythme ventriculaire provoqués par l'adrénaline chez le chien sous narcose barbiturique, et sous anesthésie au fluothane,

. protection contre la syncope adrénalino-chloroformique et une

. inhibition de la réponse de la membrane nictitante du chat à l'action de l'adrénaline.

Certaines butyrophénones comme le dropéridol provoquent in vivo une :

- diminution de l'effet inhibiteur de l'adrénaline sur la motricité intestinale du chien et du lapin, une :

- diminution de la vaso-constriction rénale induite chez le chien par l'adrénaline, et, in vitro, assurent une :

- protection contre l'action contracturante de fortes doses d'adrénaline sur la vésicule séminale isolée du rat ou du cobaye.

D'autres butyrophénones, comme le benpéridol, n'entraînent qu'une faible

- inhibition du spasme déclenché par l'adrénaline ou la noradrénaline sur la rate isolée du lapin.

Quant à l'activité sympatholytique proprement dite des butyrophénones in vivo, elle peut être aussi jugée par la :

- diminution ou la suppression des effets de l'excitation de la fibre post-ganglionnaire (synapses ganglionnaires sympathiques).

F. Une action anti-histaminique

Le dropéridol par exemple s'oppose au bronchospasme histaminique, et à l'action contracturante de l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye, alors que sur ce dernier organe, le benpéridol s'avère être un faible inhibiteur du spasme histaminique.

G. Une action anticholinergique

Sur le duodénum isolé du rat, le dropéridol exerce une activité spasmolytique contre l'effet contracturant de l'acétyl-choline, alors que le benpéridol, par exemple, n'a aucune action sur le spasme acétyl-cholinique du duodénum isolé du lapin.

III - EFFETS SUR LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE

Sans effet sur la réponse du muscle à l'excitation électrique du bout périphérique du sciatique, le dropéridol paraît avoir un certain effet anti-curare, car il diminue chez le chien et le lapin, de 25 % l'action de la d-tubo-curarine (DUMARTIN 1967).

IV - EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

En général, à des degrés divers, les différentes butyrophénones provoquent, chez des animaux variés :

- une diminution modérée et souvent de courte durée, de la pression artérielle. (La fluanisone semble être la plus hypotensive).
- une augmentation modérée de la fréquence cardiaque,
- une vasodilatation périphérique,

mais ne déterminent pas de modifications sensibles des tracés électrocardiographiques.

V - EFFETS RESPIRATOIRES

- les effets propres des butyrophénones dans ce domaine sont faibles ; on a noté parfois avec le dropéridol une augmentation du débit ventilatoire /minute, un léger ralentissement avec augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires (DUMARTIN 1967).

- Le dropéridol antagonise partiellement la dépression respiratoire des analgésiques centraux comme le dextromoramide et la phénopéridine (effet nalorphine-like ?) alors qu'il n'antagonise pas et qu'il augmente même parfois, la dépression induite par le fentanyl (ROQUEBERT, COURTOIS et coll. 1968).

VI - EFFETS DIGESTIFS

Généralement, les butyrophénones n'ont pas d'effet propre sensible sur la fibre lisse intestinale et elles n'influencent guère la motricité intestinale ; par exemple le benpéridol n'exerce qu'une faible inhibition du travail digestif de la souris ; le dropéridol peut provoquer un bref relâchement du tonus au niveau de l'iléon du lapin.

Au niveau du sphincter d'oddi du cobaye, par contre, l'action relaxante du dropéridol est plus nette, et ce neuroleptique y exerce une action antagoniste vis-à-vis des effets stimulants des analgésiques morphinomimétiques.

VII - EFFETS RENaux

L'action alpha-lytique éventuelle des butyrophénones, bloquante d'incitations vaso-constrictrices à ce niveau a été peu étudiée.

Le benpéridol, par exemple, n'influence pratiquement pas la diurèse hydrominérale du chien, et les informations manquent, pour ce dérivé et les autres butyrophénones quant à leur effet protecteur éventuel contre le rein de choc ; on ignore aussi si les butyrophénones sont susceptibles, comme les phénothiazines de diminuer ou de bloquer l'effet anti-diurétique des morphinomimétiques, qui est un effet central par stimulation des noyaux supra-optiques et de la sphère hypothalamo-hypophysaire, et libération d'A.D.H..

CINETIQUE D'ACTION

Cette cinétique d'action (temps de latence d'action, effet de pointe, durée d'action) est variable expérimentalement, pour chacune des butyrophénones, suivant le test pharmacodynamique, la voie d'introduction et l'espèce animale utilisés ; cependant, dans l'ensemble, le dropéridol, dont le temps de latence est relativement court, l'effet maximal rapidement obtenu, et la durée d'action assez limitée, semble déjà répondre le mieux aux besoins anesthésiologiques, ce que confirme la pratique.

TOXICITE AIGUE ET TOXICITE CHRONIQUE

Par rapport à leur activité pharmacologique puissante, la toxicité aigüe de ces dérivés de la butyrophénone est en général très faible. Il est possible d'établir un index thérapeutique.

$$I T = \frac{\text{dose minimale mortelle}}{\text{dose minimale active}} \quad \text{qui, suivant les tests,}$$

est de 4 000 à 16 000 pour le benpéridol, de 13 000 à 32 000 pour le dropéridol. Quant à la toxicité chronique, jugée chez l'animal par administration, en général per os, pendant des périodes dépassant parfois un an, elle semble également faible, jugée globalement sur la survie des animaux, leur croissance, leur état clinique, l'absence d'effets hématologiques et au niveau de différents organes ; avec le benpéridol, il a été signalé dans quelques cas à l'issue de telles expériences, une diminution pondérale du foie avec aspect rétracté et hypereosinophilie de certaines cellules, et au niveau de l'hypophyse, une abondance de petites cellules à cytoplasme chromophile rattachée à l'action hypothalamique du produit. Ces aspects seront évoqués de nouveau à propos de la cytotoxicité éventuelle des butyrophénones.

DEGRADATION - ELIMINATION

Comme pour beaucoup de médicaments, la dégradation des butyrophénones semble s'effectuer pour la majeure partie au niveau du foie et dépendrait d'enzymes microsomales. Pour le dropéridol, 10 % de la dose administrée sont éliminés, inchangés dans les urines, les 90 % restant étant hydrolysés et excrétés sous forme d'imidazoline et de pipéridinol.

CYTOTOXICITE OU PROTECTION CELLULAIRE ?

Au niveau du système nerveux central, VANNI et GIOVE (1964) ont montré que l'halopéridol a une action cellulaire pénétrante, sur le noyau surtout. CAZZULO et coll. ont entrepris aussi une étude cytopathologique des effets des drogues psychotropes, et de l'halopéridol, en particulier, sur la cellule nerveuse ; cette butyrophénone exerce ainsi une action cellulaire sur tout le système nerveux central, mais plus spécialement sur le thalamus et le mésencéphale ; avec des doses intra-péritonéales de 0,8 mg/kg pendant un mois chez la souris, ces auteurs observent une dysmorphie de la membrane nucléaire, une tendance à l'hyperchromie, sans modification du volume cellulaire. La toxicité de cette butyrophénone leur paraît en relation avec la posologie totale plutôt qu'avec la durée d'administration, comme c'est le cas pour la chlorpromazine.

Avec l'halopéridol, et d'autres neuroleptiques, ces auteurs, en utilisant des doses de même ordre que celles employées chez l'homme en thérapeutique n'ont observé chez l'animal que des modifications fonctionnelles des cellules nerveuses, sans lésions cellulaires, ce qui leur fait conclure à un effet passer sur les structures cellulaires plutôt qu'à une réelle cytotoxicité (CAZZULO, GIORDANO et ANDREOLA, 1968).

Au niveau du foie : à part les modifications cellulaires hépatiques signalées avec le benpéridol à propos de la toxicité chronique, il existe peu de renseignements sur l'hépatotoxicité éventuelle des butyrophénones ; peu de recherches mettent particulièrement en évidence avec des neuroleptiques des atteintes de l'hépatocyte avec altérations mitochondriales et modifications du réticulum endoplasmique, atteintes signalées avec d'autres médicaments susceptibles d'entraîner des hépatites cholestatiques. Là encore, la dose totale administrée, plus que la durée d'administration, semble devoir être considérée.

Des travaux expérimentaux mettent au contraire en évidence l'action protectrice pour l'hépatocyte de certaines drogues contre la toxicité du thiocétamide ou du tétrachlorure de carbone, par action sur la perméabilité de la membrane cellulaire, ou par action directe sur les structures intra-cellulaires. Ainsi, J. CAHN et coll. ont récemment étudié dans ce sens la protection hépatique éventuelle conférée par diverses substances, dont quelques neuroleptiques, contre la toxicité du CCl 4.

- Alors que la chlorpromazine, par exemple, administrée deux heures avant le toxique exerce une action particulière au niveau :

- . des lysosomes, dont elle protège la membrane, empêchant la fuite de la bêta-glucuronidase (dosage à la troisième heure),
- . des mitochondries : s'opposant à la fuite des transaminases SGPT.
- . des microsomes, qu'elle protège également (dosage de la G 6 - phosphatases), et que d'autre part,

- . elle s'oppose à la rentrée cellulaire du sodium, mais pas à celle du calcium,
- . elle maintient le taux du glycogène hépatique,
- . elle s'oppose à l'élévation de la G 6 -P - deshydrogénase mais elle n'a aucune action sur la fuite de la deshydrogénase lactique,
- . elle s'oppose à la chute des pyridines nucléotides et à l'élévation de la glutathion réductase.

- Une butyrophénone, l'halopéridol, étudiée par ces auteurs dans les mêmes conditions :

- . ne s'oppose pas à la fuite de la bêta glucuronidase, et même, à la 6e heure, augmente cette fuite. Elle renforcerait donc la lésion lysosomale par CCl 4.
- . aggrave l'élévation des transaminases SGPT à la 6e heure,
- . n'empêche pas la rentrée cellulaire du Na et du Ca,
- . ne s'oppose pas à la baisse du glycogène hépatique,
- . ne s'oppose que partiellement à l'augmentation de la G/ 6 P deshydrogénase
- . n'a pas d'action, comme la chlorpromazine, sur la deshydrogénase lactique, dont le taux sérique continue à s'élever.

EFFETS METABOLIQUES

Si l'on connaît bien les effets métaboliques des neuroplégiques dérivés des phénothiazines à la suite des travaux de Laborit et coll. basés notamment sur les structures métaboliques de certains organes ou tissus, bien peu de recherches similaires ont été par contre conduites avec les butyrophénones (LABORIT 1965).

On reconnaît aux butyrophénones les effets suivants :

- le maintien des catécholamines dans leurs granules de stockage, d'où en particulier freinage de la glycolyse et diminution de la lactacidémie,
- l'inhibition de la peroxydation des lipides membranaires, l'imperméabilisation et l'hyperpolarisation cellulaire et l'hyperkalicytie,
- la protection des membranes lysosomales, et ayant entre autres pour conséquence les effets micro-circulatoires, hémodynamiques des dérivés de la phénothiazine, et une diminution de la consommation d'oxygène.

De rares travaux réalisés avec diverses butyrophénones ne permettent guère qu'une approche analogique avec les effets métaboliques des phénothiazines.

- Pour KREUSCHER (1965), le dropéridol entraîne chez le chien, à des doses comparables à celles utilisées chez l'homme au cours d'une neuroleptanalgie, une diminution de la consommation d'oxygène cérébral de près de 50 % (différence artério-veineuse d'oxygène, qui va de pair avec une diminution du débit cérébral de l'ordre de 50 % et avec, à l'électroencéphalogramme un ralentissement des fréquences et une diminution de l'amplitude des ondes cérébrales.

- Mac ILWAIN, avec l'halopéridol, constate une inhibition partielle de la réponse respiratoire cellulaire de coupes de cortex cérébral de cobaye après stimulation électrique.

MICHALER et coll. étudiant in vitro l'effet du tripéridol sur le métabolisme des hydrates de carbone et des amino-acides au niveau des coupes de cerveau de rat observent :

- une diminution de la consommation d'oxygène et de la production de CO_2 à partir de pyruvate, de glutamate ou de glucose marqué, et en présence d'ions K, ce qui leur évoque une pénétration du tripéridol dans les cellules et son action au niveau des mitochondries : inhibition des processus de respiration et de phosphorylation oxydative ;
- une production de lactate à partir de glucose inchangée, ce qui leur indique une concentration cytoplasmique suffisante d'ATP disponible pour la glycolyse ;
- une diminution, par le tripéridol, de l'utilisation du glucose ou de pyruvate de l'ordre de 20 %.

MECANISME ET LIEUX D'ACTION

Sur le système nerveux central, les butyrophénones agissent au niveau de la formation réticulée cérébrale, sans doute par l'intermédiaire du noyau caudé.

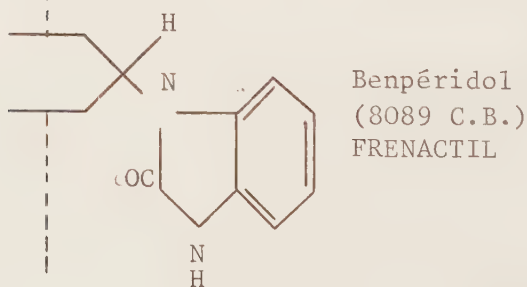
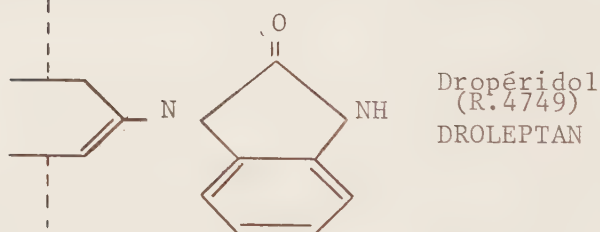
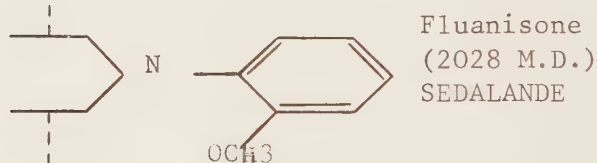
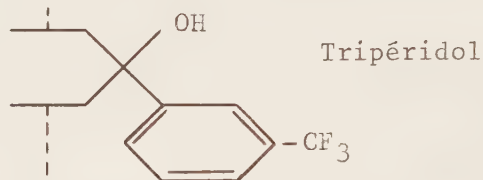
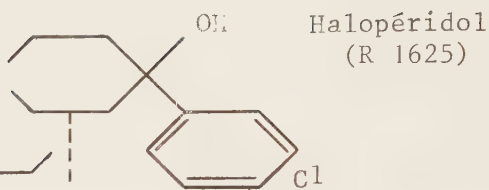
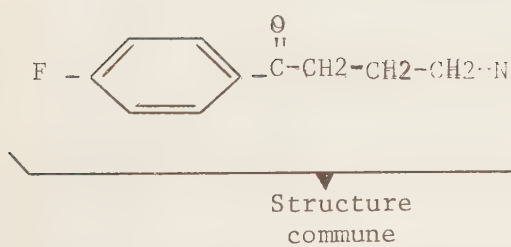
L'électroencéphalogramme classique et les enregistrements corticaux et sous-corticaux en conditions stéréotaxiques au moyen d'électrodes profondes n'apportent que peu de renseignements à ce sujet. Cependant, HIMWICH, après administration de doses importantes d'halopéridol chez le chien, enregistre des changements électroencéphalographiques au niveau du cortex et surtout du noyau caudé (fréquence plus basse que dans les tracés de contrôle, apparition de pointes-ondes intermittentes au bout du 3e jour). Toujours avec l'halopéridol, HIMWICH et GLISSON obtiennent une réduction significative en dopamine surtout au niveau du noyau caudé, alors que l'hypothalamus et l'hippocampe sont beaucoup moins affectés.

Pour SHEPHARD, le dropéridol exercerait aussi son action au niveau de la réticulée par l'intermédiaire du noyau caudé.

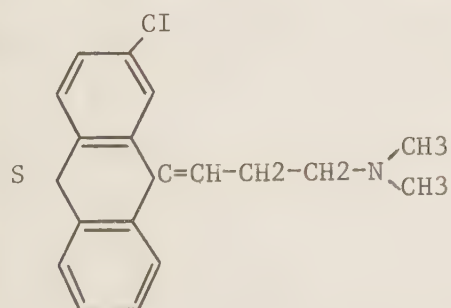
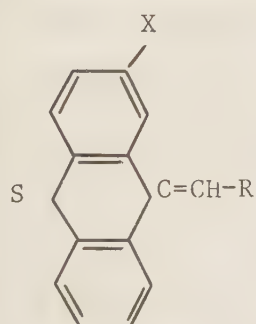
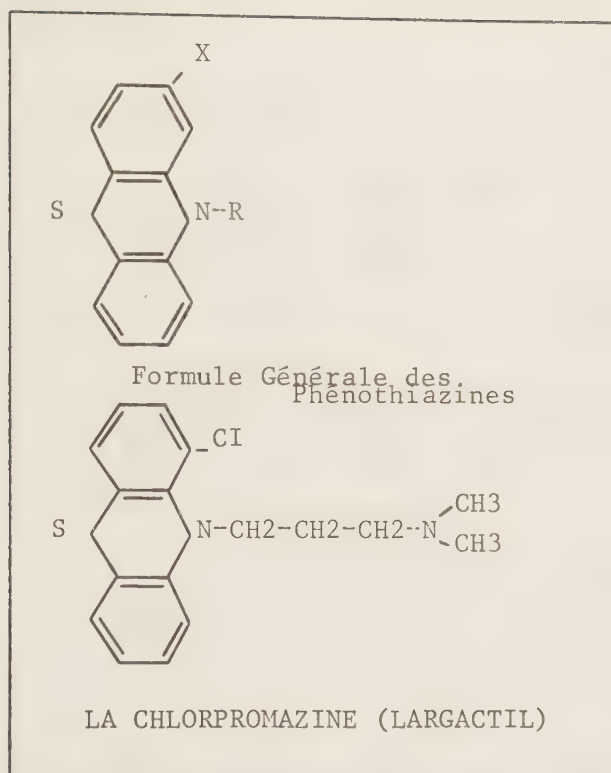
D'autre part, SCARLATO et PELLEGRINI, étudiant chez le rat la distribution de l'halopéridol marqué au tritium, mettent en évidence une radio-activité interne dans le cervelet au niveau des cellules de PURKINJE et de BERGMANN, ainsi que dans les zones péri-épendymaires, mais par contre très peu de radio-activité au niveau du cortex.

Pour SHEPHARD encore, l'action centrale du Dropéridol pourrait s'exercer selon un mécanisme analogue à celui de son action adrénolytique en modifiant la captation des mono-amines endogènes, au niveau des cellules sympathiques réceptrices mésentériques.

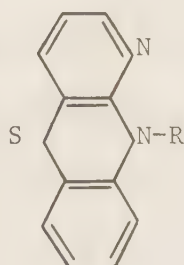
L'action vaso-dilatatrice relative des butyrophénones, et du dropéridol, en particulier, relèverait selon certains d'une action bloquante sur les récepteurs alpha selon la terminologie d'ALQUIST ; pour SHEPHARD, l'action adrénolytique serait due à une diminution de la perméabilité des cellules adrénergiques réceptrices pour les catécholamines, ou à un blocage de la captation de ces catécholamines parallèle à leur activation par une méthyl-transférase.



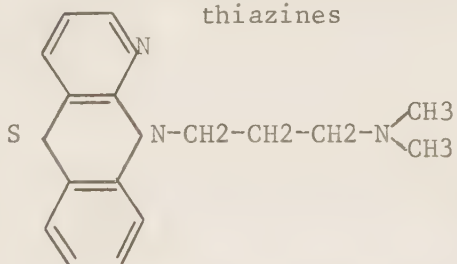
LES BUTYROPHENONES



TARACTAN (RO4-0403) OU CHLORPROTHIXENE DERIVE DU THIOXANTHENE



Formule Générale des Azophéno-
thiazines



DOMINAL (L.G.206) OU PROTHIPENDYL
(THIOPHENE)

AUTRES ANTI-PSYCHOTIQUES
STRUCTURE CHIMIQUE COMPAREE

	HALOPERIDOL R.1625 HALDOL SERENASE HALOPERIDOL (LE BRUN)	4'FLUORO.4.(1(HYDROXY- 4-(4"CHLORO) - PHENYL- PIPERIDINO)) BUTYROPHE- NONE
	FLUANISONE (HALOANISONE) 2028 M.D. SEDALANDE (DELALANDE)	4'FLUORO (1.4.2.METHOXY) PHENYL-PIPERAZINO-BUTY- ROPHENONE
	DROPERIDOL DEHYDROBENZ- PERIDOL R.4749 INAPSINE DROLEPTAN (LE BRUN)	1.1, (- (4.FLUORO BEN- ZOYL) - 1,2,3,6 -TETRA HYDRO - 4 PYRIDYL -2 BENZIMIDA- ZOLINONE
	BENPERIDOL R.4584 8089 C.B. FRENACTIL (CLIN-BYLA)	((FLUORO-4 PHENYL)-4 OXO -4 BUTYL) -1 (OXO-2 DIHYDRO - 2, BENZO (D) IMIDAZOLYL - 4 PIPERIDI- NE
	TRIFLUPERIDOL TRIPERIDOL R. 2498 TRIPERIDOL (LE BRUN)	4'- FLUORO.4 (4-HYDROXY- 4 (3'-TRIFLUORO-METHYL PHENYL)- PIPERIDINE BUTYROPHENO- NE
	SPIRAMIDE	

B - PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Elle a été établie et précisée par les principaux utilisateurs de ces neuroleptiques, c'est-à-dire les psychiatres et les anesthésiologistes.

Leurs principaux effets utilisables consistent en :

- Sédation psycho-motrice majeure, désintéressement, indifférence, équanimité, ataraxie, activité anti-psychotique et hallucinolytique.
- Pouvoir hypnogène discret, utilisé en association avec un morphinomimétique puissant ayant la même caractéristique pour réaliser l'anesthésie vigile.
- Dépression réticulaire, mais électroencéphalogramme, aux doses cliniques utilisées, peu modifiée : tendance très discrète en général au ralentissement du tracé, sans aplatissement notable, sans modification de la réaction d'arrêt ; pas d'altération spécifique de cette série chimique, et il est presque impossible de distinguer si un enregistrement E.E.G. a été fait sous telle ou telle butyrophénone ; les enregistrements avec électrodes profondes sous corticales, tels qu'ils sont pratiqués chez l'homme dans la stéréo-électroencéphalographie en neuro-chirurgie stéréotaxique confirment ces notions, et chez les épileptiques, les anomalies pathologiques caractéristiques de la comitialité ne sont pas modifiées (DELIGNE et BORDAS-FERRER 1966).
- Puissante activité anti-émétique et diminution des vomissements induits par les morphinomimétiques.
- Action anti-choc, efficace, confirmant l'expérimentation animale.
- Potentialisation variable de l'effet des anesthésiques, des analgésiques, des narco-hypnotiques (barbituriques, diazépam).
- Effets cardio-vasculaires modérés, avec stabilité de la tension artérielle ou hypotension discrète : stabilité ou hypotension légère avec halopéridol et benpéridol ; hypotension un peu plus marquée avec le dropéridol, beaucoup plus nette avec la fluanisone ; augmentation modérée de la fréquence cardiaque, alors que les associations avec les morphinomimétiques, dextromoramide, phéno-péridine et fentanyl surtout, sont bradycardisantes.
- Inhibition parfois de la dépression respiratoire induite par les morphinomimétiques, mais variable suivant la butyrophénone et le morphinique utilisé, et au contraire accentuation par le dropéridol de la dépression due au fentanyl.

Les butyrophénones sont responsables aussi :

- d'effets secondaires indissociables .
- sialorrhée, surtout avec l'halopéridol.
- Signes mineurs de parkinsonisme, minéralisation.
- Phénomènes d'excitation extra-pyramidale résultant d'un surdosage : hypertonie, rigidité en extension, akinéto ou dyskinéto-hypertonie, syndrome cataleptique avec conservation des attitudes imposées, qui constituent sans doute une limite à la posologie des butyrophénones, mais auxquels peuvent être opposés des moyens de prévention et de traitement pharmacologique : anti-parkinsoniens de synthèse comme l'artane, la diéthazine et autres phénothiazines, autres neuroleptiques comme le chlorprotixène ou le prothipendyl, à doses modérées.

- akathisie lors de traitements ambulatoires, avec la fluanisone surtout
- phénomènes cénestopatiques enfin avec la fluanisone

Applications anesthésiques

Les butyrophénones sont utilisées :

- comme anti-émétiques, isolément, en période pré ou post opératoire,
- dans la prémédication, et à ce titre l'halopéridol et le dropéridol ont été ou sont utilisés, mais il semble qu'il y ait intérêt, dans cette indication à leur adjoindre un analgésique, et une autre substance psycholeptique, hypnotique ou anxiolytique ; mais cet emploi des butyrophénones dans la prémédication risque d'être à l'origine d'une excitation extra-pyramidale à l'induction d'une neuroleptanalgie à base elle aussi de butyrophénones,
- pour réaliser la neuroleptanalgie per-opératoire, enfin.

La discrétion des effets cardio-vasculaires des butyrophénones du type hypotension-tachycardie font préférer leur emploi à celui des phénothiazines et parfois à celui du chlorprotixène dans des associations avec des analgésiques centraux puissants type dextromoramide, phénopéridine et fentanyl.

- Les associations à base d'halopéridol ne sont guère employées actuellement. C'est au dropéridol qu'on fait appel le plus souvent, surtout en association avec le fentanyl à l'étranger, à la dextromoramide où à la phénopéridine en France ; les associations à base de fluanisone ou de benpéridol comme neuroleptique, et de dextromoramide comme analgésique central, utilisées pour réaliser l'anesthésie vigile en neuro-chirurgie et en neuro-chirurgie stéréotaxique fonctionnelle notamment (DELIGNE), en raison du bon niveau de conscience et de vigilance maintenu, ont été parfois employées dans d'autres domaines chirurgicaux, et on commence également à utiliser ces deux dernières butyrophénones associées à la phénopéridine.

- Les associations à base de benpéridol et de dropéridol, moins hypotensives que d'autres, avec la dextromoramide surtout, apparaissent indiquées, en neurochirurgie en particulier, pour des interventions en position assise ou tête haute.

- Avec d'autres associations, dont le fentanyl surtout est l'analgésique, on signale des rigidités thoraciques, des difficultés d'insufflation, des baisses de compliance, effets secondaires dont le morphinique est responsable et que le neuroleptique associé n'a pas combattu. Mais dans la plupart des cas cependant, l'adaptation à une ventilation artificielle mécanique reste facile.

CONCLUSIONS

Plus maniabiles que les phénothiazines ou que le chlorprotixène, sur le plan cardio-vasculaire, les butyrophénones paraissent conférer dans leurs associations avec les analgésiques surtout centraux utilisés au cours de la neuroleptanalgie ou de l'anesthésie vigile, une protection neuro-végétative moindre. Peut être cette infériorité des butyrophénones, par rapport aux phénothiazines et au chlorprotixène, dans le domaine de la protection neuro-végétative, est-elle liée à une action cellulaire et métabolique moins puissante ? Dès 1963, J.A. QUENOUD et DU CAILLAR reprochaient au mélange dropéridol-fentanyl son pouvoir protecteur insuffisant dans certaines interventions viscérales réflexogènes ou chez les sujets jeunes, chez lesquels ils complétaient l'effet vasoplégique. Ils attribuaient cette protection insuffisante au faible pouvoir

vasoplégique et adrénolytique du dropéridol, ce qui pourrait paraître en contradiction avec l'étude pharmacologique expérimentale isolée de cette butyrophénone.

Cependant ROQUEBERT et coll. (1968) ont montré que l'activité adrénolytique et sympatholytique de ce neuroleptique est diminuée par l'analgésique associé (dextromoramide et phénopéridine notamment).

La dénomination "anti-réflexe" prêtée aux butyrophénones se justifie par la pharmacologie expérimentale mais elle apparaît en défaut en pharmacologie clinique puisque leur action anti-réflexe nociceptif est partiellement atténuée dans leur associations avec les analgésiques centraux morphinomimétiques, qui ont contribué au succès de ces neuroleptiques tout en diminuant leur pouvoir.


```

=====
/
/   VIII - UN DERIVE DES ALCALOIDES DE L'ERGOT DE SEIGLE :   /
/
/                                     L'HYDERGINE              /
/
=====

```

A - HISTORIQUE

Dès le moyen âge, les sages-femmes ont employé l'ergot de seigle en obstétrique, mais la méconnaissance de la totalité de ses propriétés pharmacodynamiques a entraîné parfois des accidents appelés ergotisme.

PREPARATION ou ORIGINE DE LA DROGUE

Ce sont en fait les noms de STOHL et HOFFMANN qui sont véritablement à rattacher à la préparation de l'hydergine. Ces auteurs montrent d'abord que l'ergotoxine est composée de 3 alcaloïdes :

- l'ergocristine
- l'ergocornine
- l'ergokryptine

tous dérivés de l'acide lysergique.

L'association des dérivés dihydrogénés de ces alcaloïdes est appelée hydergine. On en doit l'étude pharmacologique, entre 1950 et 1953, à ROTHLIN, CERLETTI et TAESCHLER.

L'hydergine possède presque tous les composants du spectre d'action des dérivés de l'ergot de seigle à des degrés différents. Avant tout l'inhibition du tonus vasomoteur et l'effet adrénolytique sont renforcés tandis que les effets vasoconstricteur, oxytocique et ergotrope central sont fortement diminués.

Il en résulte ainsi un profil typique pour l'hydergine.

B - PHARMACODYNAMIE

EFFETS sur le système nerveux central

1/ Effets sur le cortex et les zones sous-corticales

Propriétés neuro-dépressives centrales

^^

L'hydergine semble renforcer l'effet des barbituriques et peut à dose suffisante, entraîner, chez certains patients, un véritable état d'hypnose avec apparition d'ondes de sommeil. Cet effet neuro-modérateur est variable selon les individus. On admet, mais la preuve n'en a pas été totalement fournie, qu'il pourrait s'agir d'un effet métabolique au niveau de la cellule nerveuse centrale.

2/ Effets cardio-vasculaires et vaso-moteurs

- Effet anti-hypertensif : il est probablement d'origine centrale par action sur le centre vaso-moteur.
- Inhibition de certains réflexes vaso-moteurs probablement également par le mécanisme central.
- Action vaso-constrictive également d'origine centrale lorsque le tonus vaso-moteur est abaissé. Cette propriété particulière est bénéfique puisqu'habituellement, il s'agit alors de malades, sinon en état de choc, du moins dans un état où il est souhaitable d'élever le tonus vaso-moteur.
- Action bradycardisante et anti-arythmique.

3/ Effets sur la température

- Les effets neuroleptiques de la drogue entraînent assez régulièrement une hypothermie qui, associée à une réfrigération, peut permettre l'hibernation artificielle et c'est ainsi que P. HUGUENARD et H. LABORIT ont pu préconiser en 1952, le cocktail M 2 : prométhazine, pethidine, hydergine.

EFFETS sur les systèmes autonomes, sympathique et para-sympathique

Action adrénolytique

- Une substance possède un effet adrénolytique si elle inhibe in vitro et in vivo les actions de l'adrénaline et de la noradrénaline.
- On parle d'un effet sympatholytique si une substance inhibe les actions d'une stimulation des nerfs sympathiques.

En général, une action adrénolytique est accompagnée d'un effet sympathicolytique plus ou moins prononcé. Mais on observe aussi l'inverse; une action sympatholytique sans effet adrénolytique caractérise par exemple la guanethidine.

L'hydergine est avant tout un adrénolytique, mais possède également une action sympathique. L'effet adrénolytique se manifeste au niveau vasculaire, de la musculature intestinale et au niveau métabolique. Au niveau des vaisseaux cérébraux, l'effet vaso-constricteur cérébral de l'adrénaline se laisse inhiber par l'hydergine.

A part son effet adrénolytique, l'hydergine possède également une action sympatholytique. La vaso-constriction rénale produite par une stimulation du plexus solaire est inhibée par l'hydergine. De même une ischémie rénale provoquée par un garrot au membre inférieur ou par une asphyxie de l'animal est inhibée par l'hydergine de la même manière qu'une ischémie rénale causée par l'injection d'adrénaline. Ainsi, l'hydergine ne possède pas seulement une action adrénolytique, mais aussi un effet sympatholytique: elle inhibe une vaso-constriction rénale provoquée par différentes méthodes.

L'hydergine inhibe les effets atonisants de l'adrénaline au niveau de l'intestin; elle se distingue aussi des inhibiteurs des récepteurs adrénergiques alpha et se rapproche plutôt des inhibiteurs des récepteurs adrénergiques bêta. La papavérine provoque comme l'adrénaline une relaxation de l'intestin isolé.

du lapin. L'hydergine n'influence pas l'effet inhibiteur de la papaverine mais supprime l'action inhibitrice de l'adrénaline.

D'autres propriétés adrénolytiques rapprochent également l'hydergine des inhibiteurs des récepteurs Bêta et la distingue des inhibiteurs des récepteurs alpha. L'hydergine inhibe par exemple, la glycémie adrénergique du lapin sans influencer la glycémie de l'animal normal. L'hydergine inhibe également l'effet calorigène de l'adrénaline chez le rat. La production normale de chaleur chez le rat s'élève à 6,2 cal/heure. 1 mg/kg d'hydergine n'influence pas significativement la production de chaleur (103 ± 9 % de la valeur de contrôle = 100 %). 0,1 mg/kg d'adrénaline augmente la production de chaleur à 137 ± 7 %, tandis que la même dose d'adrénaline avec 1 mg/kg d'hydergine n'augmente la production de chaleur qu'à 199 ± 5 %.

L'hydergine n'inhibe pas les effets adrénergiques cardiaques ni la tachycardie, ni l'action positive inotrope de l'adrénaline.

En vue de ces résultats, on peut envisager de classer l'hydergine entre les inhibiteurs des récepteurs alpha et bêta.

L'hydergine a certaines propriétés en commun avec les inhibiteurs alpha, notamment l'inhibition des effets vaso-constricteurs adrénergiques.

D'autre part, certaines de ces propriétés correspondent à celles des inhibiteurs des récepteurs adrénergiques bêta : inhibition de la glycémie et de la relaxation intestinale adrénergique. Mais l'hydergine n'est pas un inhibiteur pur des récepteurs adrénergiques bêta car elle n'influence ni la vaso-dilatation ni les effets cardiaques adrénergiques. C'est pourquoi l'hydergine peut remplacer entre ces 2 types d'inhibition adrénergique.

EFFET anti-sérotonine

La plupart des dérivés de l'ergot possèdent une action anti-sérotonine dans les test les plus divers. L'hydergine inhibe également l'action vaso-pressive de la sérotonine.

L'effet antisérotonine de l'hydergine apparaît à des doses inférieures à celles douées d'activité adrénolytique. On peut en conclure que l'action anti-sérotonine de l'hydergine se manifeste indépendamment de son effet adrénolytique.

ACTIONS CIRCULATOIRES DIRECTES

- L'hydergine abaisse la pression artérielle du chat narcotisé. Un effet anti-hypertensif de ce médicament se manifeste d'une manière encore plus nette après l'administration quotidienne chez le rat hypertendu. Cette action anti-hypertensive est durable et non soumise à une tachyphylaxie.

- Certains faits donnent à penser que l'action hypotensive de l'hydergine est au moins en partie d'origine centrale, c'est-à-dire est due à une diminution de l'activité du centre vaso-moteur. L'hydergine diminue chez le chat entier la pression artérielle mais l'augmente chez le chat décérébré ou spinal. Ces résultats expérimentaux montrent deux propriétés de l'hydergine :

- d'abord, ils fournissent une certaine évidence en faveur d'une action centrale de l'hydergine sur le tonus vaso-moteur.

- Ensuite, ces expériences montrent également que l'hydergine possède une action vaso-constrictrice si le tonus vaso-moteur est considérablement abaissé ou même absent.

A part la diminution du tonus vaso-moteur déclenché par l'hydergine, probablement par une action centrale, ce médicament possède également une action vaso-dilatatrice d'origine purement périphérique. A la suite d'une injection intra-artérielle d'hydergine dans une artère fémorale, on observe une augmentation du flux et une vaso-dilatation dans le membre postérieur correspondant sans que la pression artérielle ou le flux sanguin du membre contro-latéral ne soient influencés.

De même après une injection intra-artérielle d'hydergine dans une artère fémorale, l'ergotamine administrée par voie intra-veineuse ne provoque pas de vaso-constriction dans la jambe correspondante bien qu'elle diminue le flux sanguin dans l'autre jambe et augmente la pression artérielle.

En conclusion, l'hydergine possède un effet vasodilatateur périphérique aussi bien qu'une action inhibitrice envers des agents vaso-constricteurs non adrénergiques.

L'action vaso-constrictrice de l'hydergine ne peut apparemment pas se manifester en présence d'un tonus vaso-moteur normal ou élevé, elle entre cependant en jeu si le tonus vaso-moteur est fortement abaissé ou absent.

Ainsi il existe au niveau vasculaire une multitude de propriétés pharmacodynamiques et de points d'attaque de l'hydergine, qui se manifestent avec une intensité différente suivant l'état circulatoire de base sur lequel l'action de l'hydergine se manifeste.

ACTION SUR LES REFLEXES VASO-MOTEURS

L'hydergine inhibe certains réflexes vaso-moteurs, avant tout le réflexe de l'occlusion carotidienne. Une occlusion carotidienne active les pressor-récepteurs et entraîne ainsi une hypertension.

Cet effet hypertensif réflexe est inhibé par des doses d'hydergine considérablement inférieures aux doses douées d'activité adrénolytique. Ces résultats indiquent que l'inhibition des réflexes vaso-moteurs par l'hydergine est d'origine centrale, et ainsi indépendante de ses propriétés adrénolytiques.

ACTIONS CARDIAQUES

Les alcaloïdes dérivés de l'ergot possèdent une activité bradycardique qui est indépendante de leur effet vasculaire. Ainsi l'ergotamine augmente la pression artérielle et abaisse la fréquence cardiaque. L'hydergine d'autre part manifeste une action hypotensive accompagnée d'une brachycardie chez le rat narcotisé.

Il se peut que les propriétés anti-arythmiques que l'hydergine manifeste dans certaines conditions expérimentales soient liées à son action bradycardique.

Ainsi l'hydergine inhibe des rythmes cardiaques hétérotopes provoquées chez le chien par injection d'adrénaline et inhalation de chloroforme 5 heures après 0,1 mg/Kg d'hydergine une dose 50 fois plus grande d'adrénaline n'affecte plus le rythme cardiaque.

Il ne s'agit pas ici d'une propriété adrénolytique de l'hydergine, cela pour deux raisons :

- d'abord, l'hydergine inhibe également des arythmies provoquées par d'autres moyens, par exemple par l'aconitine ou dans un choc anaphylactique chez le lapin.
- D'autre part, l'hydergine n'affecte pas la tachycardie ni l'action positive inotrope de l'adrénaline et ne possède donc pas de propriétés adrénolytiques au niveau du coeur, qui sont caractéristiques pour les inhibiteurs des récepteurs adrénergiques Béta.

L'hydergine possède donc une action anti-ectopique et anti-arythmique non liée à ses propriétés adrénolytiques.

PROPRIETES RHEOLOGIQUES

Elles sont indiscutables mais elles sont variables selon les territoires vasculaires envisagés et elles sont maximum pour les territoires cutanés et cérébraux. Il existe une variabilité individuelle assez évidente. Une action constrictrive a pu être prouvée au niveau des anastomoses artério-veineuses et on admet que l'hydergine présenterait une action diphasique : elle interviendrait d'abord directement, et, ensuite, par mécanisme central.

Ces propriétés rhéologiques expliquent l'intérêt de ce produit dans l'acrocyanose, sur les spasmes des vaisseaux cérébraux et ses effets d'amélioration des débits cérébraux et hépatiques.

C - COMPOSITION

Association à parties égales des méthanesulfonates de dihydroergocornine, déhydroergocristine et dihydroergokryptine.

D - PRESENTATION

- Solution : 20 gouttes = 1 ml = 1 mg d'hydergine
flacons de 15 et 50 ml.
- Ampoules injectables : 1 ml = 0,3 mg
Boîtes de 6 ampoules
- Tablettes sub-linguales : 1 tablette = 0,25 mg
Flacons de 30

E - POSOLOGIE

- Employée en gouttes, la dose préconisée est de l'ordre de 3 fois 30 gouttes par 24 heures.
- De la même façon, il est conseillé l'emploi de 1 à 2 ampoules par jour dans les traitements prolongés.

DELIGNE propose en neuro-chirurgie et en neuro-traumatologie l'administration en perfusion dans les sérums, de 8 à 18 ampoules de produit par 24 heures.

- 20 gouttes correspondant à 1 millilitre, représentent 1 mg d'hydergine et que 1 ml de solution injectable représente 0,3 mg de produit.

F - SYNERGIES

Mélange "M 2" (HUGUENARD, CAHN, CAMPAN) assure une inhibition contrôlée et complète des réactions neurovégétatives dysharmoniques.

Composition : l'hydergine est associée à :

- la péthidine (analgésique central - para-sympatholytique et spasmolytique),
- la prométhazine (anti-histaminique-hypnogène - antalgique)

M 2 = hydergine = 1,2 mg (ou 4 ml.)
 péthidine = 100 mg (ou 2 ml.)
 prométhazine = 100 mg (ou 2 ml)

Mode d'utilisation :

- Perfusion (10 à 20 gouttes/min.) dans 500ml sérum glucosé isotonique
- injections de 2 ml toutes les 10 minutes dans le tuyau de perfusion (dilution par eau distillée à 20 ml).

Les autres "cocktails"

D'autres types d'association sont parfois souhaitables.

- A la diethazine (vagolytique et ganglioplégique, analeptique respiratoire et
 ~~~~~  
 broncho-dilatateur (J. BIMAR- R. DELEUZE - G. BOCQUERAT).

Adultes : Hydergine = 0,9 mg  
           Diethazine = 125 mg à 250 mg  
           Péthidine = 100 mg  
           (Prométhazine 50 mg)

Enfants Hydergine = 0,1 à 0,2 mg/kg  
           (Bimar) Diethazine = 6 à 12 mg/kg  
           Prométhazine = 5 mg/kg  
           Péthidine = 4 mg/kg (suppression : très jeune enfant).

Ces mélanges assurent :

- la suppression du réflexe vagal en début d'anesthésie
- la diminution des risques d'accidents respiratoires après l'intervention.

- A la sparteïne (protecteur de l'activité et de la tonicité cardiaque, ganglio-plégique).

Hydergine = 1,2 mg  
 Prométhazine = 100 mg  
 Sparteïne = 100 mg

Utilisé dans le traitement des traumatismes crâniens graves (TEILHAUD)

- A la Procaïne (sympatho et parasympatholytique - analgésique, ajoutée à un mélange précédent, ou simplement =

Hydergine = 1,2 mg  
 Procaïne = 0,50 g

Ce mélange détermine =

- une vasoplégie périphérique
- le blocage des zones réflexogènes

Le mode d'utilisation de ces mélanges est identique à celui du M 2.

#### G - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES - INDICATIONS

1. Les artérites chroniques : le produit est habituellement, dans ces cas, donné en gouttes de façon également chronique

2. Les troubles artériolaires périphériques :

- syndrome de Raynaud
- engelures, acrocyanose.

3. En pathologie veineuse, dans le cas de la prévention des thrombo-embolies : (thèse de MOUSSET) : 1 amp. par 10 kg de poids et par jour pendant les 4 premiers jours puis 10 gouttes par 10 kg de poids et par jour pendant les 10 jours suivants. Il faudra attendre de grandes statistiques pour juger de l'efficacité de cette thérapeutique préventive.

4. Dans l'hypertension artérielle : en particulier, l'hydergine peut rendre de grands services en anesthésiologie au cours de la préparation d'un hyper-tendu à une intervention chirurgicale.

5. Dans la prévention des troubles vasculaires cérébraux en neuro-chirurgie.

6. Dans les gangrènes

7. Dans les états de choc pour faire céder la vaso-constriction de la période compensée d'un choc d'origine neurogène ou mixte.

8. Dans la "protection" au cours des interventions chirurgicales importantes : en particulier sous la forme du cocktail du type diparcol, dolosal, hydergine.

9. Dans l'iléus paralytique : travail de DU CAILAR

10. Dans la lutte contre l'hyperthermie et, en particulier, en milieu neuro-chirurgical, lorsqu'apparaissent des désordres neuro-végétatifs graves au cours des suites opératoires en neuro-chirurgie et en neuro-traumatologie.

## H - CONCLUSION

Cette multitude de propriétés pharmacodynamiques de l'hydergine entraîne la conséquence que d'une part l'un des effets peut devenir prédominant suivant les conditions expérimentales ou pathologiques, et que d'autre part les diverses actions peuvent également se surajouter l'une à l'autre.

Par exemple, dans certaines conditions expérimentales, des rythmes particuliers d'activité vaso-motrice apparaissent. Ces ondes tensionnelles dites de 3e ordre ont une fréquence de 2-3 par minute et entraînent des fluctuations concomittantes du flux sanguin périphérique.

L'hydergine inhibe ces rythmes vaso-moteurs pathologiques complètement, sans provoquer à ces doses une baisse de la pression artérielle.

Elle provoque ainsi une stabilisation vasculaire, ce qui veut dire que l'hydergine est capable de stabiliser des fluctuations circulatoires pathologiques.

Cette action de l'hydergine ne peut être expliquée par une seule de ses propriétés pharmacologiques. Il semble plutôt qu'une multitude des propriétés contribue à provoquer cette stabilisation particulière des rythmes pathologiques : l'inhibition de réflexes vaso-moteurs, l'équilibre entre vaso-dilatation et faible vaso-constriction.

Ainsi une discussion de la pharmacologie de l'hydergine permet d'émettre certaines réflexions sur l'évolution de la pharmacologie en général. Les pharmacologues d'autrefois étaient satisfaits de pouvoir analyser et caractériser une seule action d'une substance et tâchaient ainsi d'expliquer les propriétés thérapeutiques de cette substance à partir de son effet pharmacologique prédominant. C'est une tâche importante de la pharmacologie moderne de considérer le "profil d'action". C'est-à-dire l'ensemble des composantes pharmacologiques individuelles d'une substance.

Cette notion de profil d'action donne une image plus réelle de la pharmacologie d'une substance, explique mieux pourquoi dans certaines conditions expérimentales ou certains états pathologiques, l'une ou l'autre composante d'action de la substance devient prédominante, enfin aide à comprendre qu'un effet thérapeutique n'est pas nécessairement en corrélation avec une propriété pharmacologique individuelle de cette substance mais résulte de l'ensemble des diverses composantes d'action, qui toutes vont se combiner.

## =====

### / IX - LE DEXTRAN DE POIDS MOLECULAIRE BAS /

## =====

Le développement des connaissances concernant la microcirculation, l'essor de la rhéologie moderne, l'introduction de la notion fructueuse d'agrégation pathologique des hématies, mieux connue sous la dénomination de "sludging" coïncident avec l'introduction en thérapeutique d'un dextran de poids moléculaire inférieur à celui du dextran utilisé plus couramment comme substitut du plasma, et dont les propriétés pharmacodynamiques conditionnent les effets cliniques très remarquables. Parmi les dérivés du dextran, on a isolé en raison de son poids moléculaire particulièrement bas (40 000) un produit dont les applications cliniques apparurent d'emblée très variées et très intéressantes à de nombreux chercheurs suédois, groupés autour de GELIN (1951).

#### A - NATURE ET METABOLISME

Le dextran de poids moléculaire bas est un polymère du glucose (forme pyranose), dont les liaisons se font en 1-6 pour la chaîne principale, en 1-3 et 1-4 pour les chaînes latérales. Les liaisons glucosidiques se font en 1-6 pour 90 %.

Il s'agit d'un polysaccharide qui est produit comme le dextran ordinaire par diverses espèces de *Leuconostoc mésentéroïdes* cultivé sur saccharose.

Son poids moléculaire de 40 000 semble conditionner sa réelle individualité. Il l'oppose au dextran ordinaire de poids moléculaire 75 000, 80 000. Les caractéristiques de poids moléculaire semblent bien expliquer les actions souvent très diverses des différents dextrans (THORSEN et HINT).

Le dextran de poids moléculaire bas est injecté par voie intra-veineuse. Il est métabolisé, au moins en partie dans l'organisme qui le reçoit. GRAY et HIGHLAND (1953) l'ont établi à l'aide du dextran marqué au C 14. La diffusion du dextran de poids moléculaire bas est surtout intra-vasculaire. La pression osmotique exercée est de l'ordre de 10 mmHg pour 1 g additionné à 100 cm<sup>3</sup> de plasma (LONG). Sa pression colloïdo-osmotique est plus faible que celle exercée par les dextrans de poids moléculaire plus élevé (HINT). Une partie du dextran de poids moléculaire bas semble diffuser au niveau des espaces intersticiels (ARTUSON et WALLENIIUS), alors que le dextran de poids moléculaire 75 000 demeure strictement intra-vasculaire ; l'espace dextran étant plus petit que les espaces mesurés grâce aux colorants, l'élimination est assez rapide (ARTUSON et WALLENIIUS) = 60 % du dextran de poids moléculaire bas est éliminé à la troisième heure, et 70 % après 24 heures. Ce sont les fractions de faible poids moléculaire qui diffusent à travers les parois capillaires et qui passent le filtre glomérulaire (ARTUSON et WALLENIIUS). L'élimination des fractions de poids moléculaire supérieur à 50 000 est plus difficile, et la viscosité urinaire s'élève.

#### B - MODIFICATIONS APORTEES PAR LA PERFUSION DE DEXTRAN DE POIDS MOLECULAIRE BAS

Les constatations initiales de GELIN, confirmées depuis, concernent surtout l'amélioration souvent nette des conditions circulatoires au niveau des vaisseaux périphériques, et plus particulièrement au niveau de la micro-circulation.



Le dextran PM bassement agit surtout sur la stase circulatoire, en facilitant la reprise d'un flux circulatoire normal. De nombreuses constatations cliniques, expérimentales, en particulier réalisées sur l'aile de chauve-souris : FRAYSER NICOLL et ANDREWS, angiographiques, angéiologiques, polarographiques (GROTH et coll.) et pléthysmographiques, sont en faveur de cette constatation (GELIN, PEARSON, DRAKE, FINTENBUSH, KILMAN et coll., FOLSE et COPE). L'effet sur le flux veineux est important (SCHWARTZ, EVONUCK) et pour COHN et coll., KILMAN et coll., cet effet est à l'origine de l'élévation du débit cardiaque. Il n'y a pas d'effet particulier chez les sujets normaux, et GIANNELLI n'a pas pu mettre en évidence de diminution des résistances initialement normales.

D'emblée le dextran de poids moléculaire bas apparut comme une des meilleures substances "anti-sludge". KNESELY désigne sous le nom de SLUDGING un phénomène d'agrégation le plus souvent pathologique traduisant le ralentissement et la fragmentation du courant globulaire axial habituellement continu et plus rapide que la couche plasmatique périphérique. Le phénomène est artériolo-capillaire (DAVIS). Il traduit essentiellement la modification des caractéristiques circulatoires de ce liquide hétérogène, pseudoplastique et non newtonien qu'est le sang au niveau des petits capillaires. Des travaux récents ont montré que l'élévation de la viscosité qui accompagne habituellement le ralentissement circulatoire est partiellement compensée par la répartition centrale préférentielle des hématies agglomérées en "rouleaux", dont le front circulatoire est raide et non parabolique (LINDQVIST, FAHRAEUS, AYRIVIE).

L'équilibre physiologique est le fait d'une interaction harmonieuse des facteurs hémodynamiques, des caractéristiques globulaires (nombre, forme biconcave, charge électrique, adhésivité), plasmatiques, où un double antagonisme fibrinogène-macroglobulines et albumine-acides gras conditionnerait la stabilité du courant sanguin, pariétaux enfin.

LARCAN et STOLTZ ont reproduit expérimentalement le phénomène de sludging par des perfusions de macromolécules (dextran de poids moléculaire élevé) polyvinylpyrrolidone) de substances "dénaturées" (albumine), de particules lipidiques très comparables à des chylo-microns, ainsi qu'à l'occasion du ralentissement circulatoire de cause locale (obstacles) ou générale (chocs, hypothermie, agressions).

Cliniquement, le phénomène a été observé au cours de syndromes ischémiques localisés et surtout dans diverses agressions : chocs décompensés, brûlures... Il a été décrit au cours de diverses plasmopathies : dysglobulinémies, syndromes inflammatoires, collagénoses), enfin, au cours de l'état gravido-puerpéral, où il est beaucoup plus intense s'il existe des phénomènes toxémiques.

Ce phénomène, qui a été retrouvé dans des conditions quasi-physiologiques au niveau de territoires circulatoires où le flux est ralenti (conjonctive), se définit surtout par son intensité, sa durée, son extension. Ses conséquences sont importantes en ce qui concerne l'oxygénation des parenchymes (LOFSTROM) et plus particulièrement du foie (EDLUND et GELIN), des reins (DE BAKER), du myocarde (LONG, SWANK et ESCOBAR), de l'encéphale (CYRUS, HARDIN) des téguments enfin (ZEDERFELDT).

Il faut également rappeler le rôle préparant de l'agrégation plaquettaire dans les phénomènes d'installation de la thrombose. Le dextran de poids moléculaire bas n'agirait comme "héparinomimétique" que dans les états d'hypercoagulabilité.

GREVICH et THOMAS ont entrepris une étude comparative du dextran et de l'héparine sur la thrombose veineuse expérimentale du lapin (stade local et hypercoagulabilité) induite soit par le kaolin, soit pas le sérum humain, soit encore par l'endotoxine d'*Escherichia coli*. Les deux premiers produits agissent sur le "facteur contact", l'endotoxine agit sur les plaquettes en provoquant l'agrégation. Or si l'héparine est douée de propriétés préventives vis-à-vis de la thrombose, dans tous les cas, le dextran ne prévient la thrombose que si elle est provoquée par l'endotoxine. L'action aurait lieu sur l'agrégation plaquettaire et non sur le caillot proprement dit. S'il existe un traumatisme local, le dextran est doué d'une action anti-thrombose. L'héparine agirait sur l'activation des facteurs IX et XI, et non sur le facteur contact.

Or, il est établi que le phénomène de "sludging" expérimentalement déterminé, en particulier avec des macromolécules, disparaît après perfusion de dextran de poids moléculaire bas (GELIN et BERGENTZ, THORSEN et HINT, LEFEBVRE des NOUETTES, MOREL et LAUDE). Ceci conditionne l'augmentation du débit cardiaque, le rétablissement d'une masse plasmatique efficace, la restitution dans la circulation des hématies séquestrées et cet effet n'est pas uniquement lié à l'hémodilution (BJORK, RICHTER, ELIASON, ENGESET et coll., SAMELIUS-BROBERG), il est cependant discuté (PIOVELLA). Le rôle de l'amélioration du flux circulatoire, dans la prévention de la thrombose est démontré par de très nombreux auteurs (GELIN, DRAKE et coll., FINSTERBUSH, SCHWARTZ et coll., SHUMER). Pour certains, le phénomène se produit surtout au niveau des territoires coronaire et splanchnique. GELIN a noté en particulier une amélioration de la circulation hépatique. Les effets sur le débit cardiaque paraissent intéressants (PETROPOULOS) bien que discutés par EVONUK. Mais les effets sur l'oxygénation sont controversés. En effet, PORIES et coll. ne retrouvent pas le parallélisme supposé entre les phénomènes d'agrégation, la diminution du flux et les conditions d'oxygénation alors que LOFSTROM, GROTH et coll., HINSHAW affirment la concordance. SCHWARTZ, par des mesures de débit veineux ou d'oxymétrie, PIERSE et LAW, LEPLEY et GREENFIELD par des protocoles expérimentaux comparables étudiant les survies, ont constaté que le dextran PM bas rétablit la masse sanguine et les débits locaux mieux qu'une perfusion sanguine, et que l'efficacité sur les chiffres de tension est identique.

EVONUK a remarqué une diminution de la consommation d'oxygène mais aussi l'élévation du quotient respiratoire qu'il rapporte à une libération d'histamine tissulaire. ENERSON et MEROLA ont confirmé cette diminution de la consommation en oxygène à 37° mais ne la retrouvent pas à 17° ou à 7°. Dans ces conditions, le dextran de poids moléculaire bas évite l'élévation d'eau, de Na et de Cl intra-cellulaire par une action anti-oedème.

## C - MODIFICATIONS BIOLOGIQUES

Il convient d'insister surtout sur les modifications de la masse sanguine et des compartiments liquidiens de l'organisme, des principales constantes sanguines, enfin des paramètres de la coagulation.

- La masse sanguine subit des modifications après perfusion de dextran de poids moléculaire bas (GELIN et coll.) Mais celles-ci sont diversement appréciées. Il s'agit certes d'un substitut du plasma qui élève la masse sanguine d'autant plus volontiers qu'elle est initialement diminuée. SCHNEIDER, BECKER et NOWICKI ont noté une augmentation de la seule masse plasmatique ; A.LARCAN, M.CALAMAI et A.M. CAMEZ pensent qu'après perfusion de dextran de poids moléculaire bas



lors d'hémorragies, non seulement la masse plasmatique s'élève plus que le laisserait supposer la quantité strictement mesurée du produit, mais aussi la masse globulaire, comme si le dextran de poids moléculaire bas mobilisait en remettant en circulation du sang "séquestré". Des résultats analogues sont rapportés par SUSUKI et SHOEMAKER; Chez l'animal non saigné, le volume total s'élève après chaque perfusion ; chez l'animal saigné, seulement après la première. Le volume plasmatique s'élève toujours (BLOOM et coll.). Il semble bien qu'au cours des collapsus hémorragiques, le dextranPMbas ait un effet de dilution (HELLSTROM et BJORK), mais qu'au cours des chocs décompensés, il joue le rôle d'une substance qui fait disparaître la "séquestration".

"L'anémie post-traumatique" pourrait ainsi être corrigée par remise en circulation d'hématies (BROHULT et GILLQUIST).

Les constantes sanguines subissent peu de modifications. PUCAR et KELER, BACOKA ont décrit la possibilité de formation de complexes dextran-albumine et dextran-lipides, qui modifient d'autant le taux des constituants isolés. Le fibrinogène tend à être précipité in vitro (KROLL et DYNAKER) et ne s'abaisserait que s'il était élevé initialement. La vitesse de sédimentation qui correspond à la formation de rouleaux in vitro, peut, si elle est accélérée artificiellement par l'adjonction de macromolécules, être ralentie par l'adjonction seconde de dextran de poids moléculaire bas.

Le dextran de poids moléculaire bas ajouté in vitro à du sang comme à du plasma, élève sa viscosité. Cette viscosité s'élève davantage si la vitesse circulatoire diminue et la température s'abaisse. GREGERSEN et coll., de BOLLINGER et coll., EIGLER et BONHOEFFER ont confirmé que le dextran de poids moléculaire bas présentait une viscosité relativement élevée. Si l'on maintient l'hématocrite constant en évitant l'hémodilution, le dextran de poids moléculaire bas accroît indiscutablement la viscosité (LARCAN et coll.).

Les constantes de la coagulation méritent une étude très attentive. Le dextran de poids moléculaire bas ajouté in vitro comme in vivo en trop fortes quantités (15 %) semble entraîner (DU CAILLAR, SAMAMA) :

- une chute des plaquettes,
- une modification du fibrinogène et du facteur VIII (PERKINS et coll., KROLL), et des facteurs V et VII. Ces modifications ne s'observent que sur du sang complet, et semblent correspondre à une consommation des facteurs (PERKINS).
- une tendance à la fibrinolyse,
- une hypocoagulabilité à fortes doses (KROLL).

Mais il n'y a aucune modification aux doses habituelles (LONG, BERGENTZ). Il faut distinguer les effets spécifiques de ceux qui ne sont le fait que d'une dilution excessive (DU CAILLAR).

ABILDGAARD et SKJORTEN soulignent l'effet spécifique sur le fibrinogène et les plaquettes, mais le distinguent nettement des effets de la thrombine, créant également fibrinopénie et thrombopénie, mais non influencés par le dextran de poids moléculaire bas. NILSSON et EIKEN, ne notent aucune altération du temps de saignement, du chiffre des plaquettes ou des facteurs de coagulation après administration de dextran de poids moléculaire bas à la dose de 1,5 g/kg. Le temps de saignement peut s'élever pour des doses supérieures. EWALD pense à une atteinte précise du facteur plaquettaire 3. KROLL étudiant l'action des dextrans sur la coagulation in vitro, note la fragilité de caillot, l'inhibition de l'adhésité sanguine vis-à-vis de verre (BYGDEMAN, ELIASSON), l'absence

de désintégration plaquettaire au contact d'une surface mouillable.

RABY et BERTRAND ont remarqué que la coagulation chronométrique globale est peu modifiée pour des concentrations comprises entre 5 et 20 %, mais certaine à des concentrations de 30 %.

Les facteurs du complexe prothrombinique sont peu modifiés. Mais le temps de thrombine dilué (non calcique), est raccourci, constatation qui implique probablement un effet du dextran sur la polymérisation de la fibrine.

L'indice de potentiel thrombodynamique du sang total de RABY (EMx/k) est abaissé par l'hémodilution (50 % pour une dilution de 30 %), mais plus marqué par le dextran (75,4 %) et par l'association des deux (87 %). Il y a, à la fois, diminution de l'amplitude maximale et allongement, de K. RABY estime que le dextran a une action sur la structure du caillot et sur sa dynamique, et suggère une modification de la polymérisation de la fibrine. Sous l'action des dextrans, l'agglutination en présence de polybrine et en milieu salin peut être modifiée.

Le fonctionnement rénal a été bien étudié par MURPHY et GAGNON, par MATHESON et coll., par FLEMING et coll., par BERGSTROM et coll. Il y aurait diminution des clearances (à l'inuline, à la créatinine et au PAH, indépendamment du flux urinaire, de la pression artérielle et du flux rénal mesuré. On observe une légère chute de la filtration glomérulaire. Chez l'animal normo ou hypotendu, il y a augmentation du flux sanguin rénal. L'excrétion de potassium et des bicarbonates s'élève. Il faut tenir compte de l'effet d'expansion plasmatique, et peut-être d'une inhibition de l'ADH. LARCAN et BOULANGE ont constaté une augmentation de la clearance de l'eau libre, une augmentation de la clearance osmolaire, une diminution de l'acidité titrable et une élévation de l'excrétion de bicarbonates. Mais la plupart de ces modifications sont probablement le fait du solvant qui est du sorbitol. La plupart des effets rénaux attribués au dextran de poids moléculaire bas semblent en fait être dus au sorbitol isotonique.

#### C - MODE D'ACTION

Il demeure l'objet de controverses. L'hypothèse de GELIN de la substance de faible viscosité, agissant sur les états d'hyperviscosité, est infirmée par les faits.

L'hypothèse d'une charge négative de la molécule de dextran<sup>PM</sup>bas est invoquée par BERNSTEIN et EVANS. Elle permettrait d'expliquer par le rétablissement des charges globulaires normales, une diminution de l'agglomération globulaire. Mais il n'a pas été démontré que l'adhérence des hématies soit plus importante au cours des chocs, au niveau du centre des vaisseaux tout au moins, et il est surtout admis que la molécule de dextran de poids moléculaire bas est neutre. Son comportement in vivo à la périphérie et dans des conditions d'ionisation et de pH particulières au cours des agressions reste cependant sujet à des discussions et à hypothèses intéressantes. CASTANEDA et coll., par des méthodes électrophorétiques, semblaient confirmer l'hypothèse de BERNSTEIN, mais LARCAN et coll. n'ont pas décelé une augmentation de la mobilité électrophorétique des hématies.



Le dextranPM bassement plus agir en raison des caractéristiques physico-chimiques de sa molécule sur la "stabilité sanguine", (THORSEN et HINT, ELIASON et SAMELIUS-BROBERG, SWANK, HILALA), en rétablissant les conditions normales, la circulation à front raide et l'effet Fahraeus-Lindqvist. Tout se passe comme si le dextran de poids moléculaire bas rétablissait un équilibre plasma-globules satisfaisant au niveau des inter-faces et se comportait un peu comme l'albumine plasmatique (FAHRAEUS, VESLENS, PONDER), qui est anti-sludge et qui diminue la vitesse de sédimentation. PONDER a démontré aussi l'interaction étroite du dextran et de la sérum-albumine. L'action du dextran sur le fibrinogène demeure imprécise. D'autres effets, effet stérique, confèreraient par contre une action stabilisante supérieure au dextran de PM 80 000 (BONTOUX, DAUPLAR et MARIGNAN).

#### D - LES INDICATIONS

Elles peuvent être schématisées assez facilement, connaissant les propriétés particulières du dextran de poids moléculaire bas, en particulier sur la micro-circulation. On distingue :

##### 1 - Les désordres microcirculatoires secondaires à des anomalies de "perfusion" d'ordre surtout hémodynamique

a) Le domaine des ischémies artérielles demeure le domaine de prédilection.

KWAR et coll. ont rapporté de très bons résultats dans le traitement préventif ou curatif des ischémies aiguës dues aux obstructions artérielles par embolie ou thrombose.

Le dextran a été utilisé soit seul, soit associé aux anti-coagulants, voire aux fibrinolytiques, soit encore aux gestes chirurgicaux de désobstruction ou de plastie (BERGENTZ, RATCLIFFE, POWLEY, BERGAN et coll., CORMIER et SULZER, SINGER, FRY et PARKER). Son emploi est donc courant en chirurgie vasculaire, surtout, à la période post-opératoire immédiate, car le dextran semble prévenir la thrombose des greffons (EIKEN, WINFREY), et faciliter le fonctionnement des shunts (DUBIEL et coll.) LARCAN et coll. l'ont utilisé dans des pontages, des désoblitérations et des sutures.

En chirurgie expérimentale, le dextran est utilisé avec succès dans le traitement des thromboses artérielles (HUNT et REEVE) ainsi que de l'ischémie mésentérique expérimentale par ligature artérielle (d'ANGELO et coll.). Dans le domaine des ischémies artérielles dues à des thromboses artérielles organisées, ou à des artérites, le dextran a été utilisé soit en perfusions générales (SINGER), soit en perfusions locales discontinues ou continues (FAHDLI et coll., SKAKEAS et coll., MARTI). Les résultats sont jugés assez satisfaisants dans le traitement de la symptomatologie fonctionnelle des artérites par MARCHAL, SAMAMA et RAYNAUD-BIENENSTOCK et HARDING ont également rapporté de bons résultats dans le traitement de certains troubles trophiques, DEMAILLY et DEROT dans le traitement des rétinopathies diabétiques, KARLSEN et BROWN dans la vascularisation des greffons cutanés. CUTLER et PALETTA ont remarqué enfin la disparition de l'oedème d'origine ischémique. Certaines localisations ischémiques méritent une étude particulière.

Il en est ainsi de l'infarctus myocardique. L'hypovolémie est accessoire dans l'infarctus compliqué de collapsus ou de choc, mais le choc au cours de l'in-

fartus comporte toujours un certain degré de mauvaise irrigation des tissus périphériques. LANGSJOEN rapporte une mortalité de 13,3 dans la série traitée contre 32,3 dans la série témoin. KINLEY note son action préventive au cours de l'infarctus avec choc décompensé, ainsi qu'au cours du syndrome prémonitoire. Enfin, LILLEHEI souligne l'intérêt de l'association à des sympathicolytiques.

Les accidents vasculaires cérébraux pourraient bénéficier d'un tel traitement si l'on en croit les résultats assez spectaculaires de l'expérimentation (CYRUS, HARDIN, HENDREN et POSER, FORSTER et BROWN, LEAK et PRICE) où les lésions cérébrales sont moindres dans les séries ayant reçu du dextran de poids moléculaire bas (SUNDT et WALTZ). Les réactions de vaso-constriction et la formation de thrombi-plaquettaires et globulaires seraient inhibées par le dextran de poids moléculaire bas. La contrindication est formelle au cours de l'hémorragie cérébrale. Le risque de transformation d'un ramollissement en infarctus hémorragique paraît réel et le dextran de poids moléculaire bas pourrait être utilisé dans le traitement du syndrome d'insuffisance circulatoire vertébro-basilaire. Il est utilisé également en neuro-chirurgie dans le traitement des anévrysmes.

- Le domaine des embolies non sanguines constitue enfin une très bonne indication du dextran de poids moléculaire bas. Les résultats sont bons dans le traitement de l'embolie graisseuse expérimentale et clinique (BERGENTZ, ADKINS et FORSTER, MOELL). Ils peuvent être escomptés dans le traitement de l'embolie gazeuse, enfin au cours des accidents de décompression (COCKETT)

- La réanimation néo-natale, traitant surtout l'hypoxie peut bénéficier, à côté des médications anti-acides, de l'emploi du dextran de poids moléculaire bas (GOODALE et coll.). Des syndromes plus localisés : maladie de RAYNAUD, gelures (PENN et SCHWARTZ), purpura fulminans, peuvent en bénéficier.

#### b) Le traitement des chocs

Il a largement bénéficié de l'apport du dextran de poids moléculaire bas. Il s'agit, bien sûr, des chocs décompensés avec leurs perturbations microcirculatoires, secondaires à une vaso-constriction, avec agglomération globulaire, soit à une diminution du débit cardiaque soit encore à une hemo-concentration.

Le dextran peut agir comme un substitut du plasma, mais sa courte persistance intra-vasculaire ne lui confère pas de supériorité dans le traitement de l'hypovolémie. Son action favorable se fait surtout sentir sur les phénomènes d'agrégation, de sludge et de séquestration. Il paraît sans intérêt au cours du collapsus hémorragique. Cependant, BUSH et MORENOUST ont démontré sa supériorité sur la solution saline tamponnée dans le cas du collapsus hémorragique simple. Il apparaît presque irremplaçable dans le traitement du choc décompensé où son association au sang, ou mieux aux hématies déplasmatisées, apparaît bénéfique aux expérimentateurs. (GELIN, LONGERBEAM et LILLEHEI, SHENK, SHUMER, CAREY, SUSUKI, DE BAKER, LARCAN et coll.) comme aux cliniciens (GELIN, BIGELOW, DAVIS, RATCLIFFE, GARSON et coll., COHN et coll.).

Les résultats semblent cependant intéressants à EINHEBER et CARTER mais inférieurs à ceux obtenus à l'aide d'une solution saline de RINGER tamponnée grâce au lactate (RUSH et MOREHOUSE, DILLON et coll.).



Le dextran favorise en particulier l'évolution favorable lors de l'emploi de quantités trop importantes de sang conservé, ou d'analeptiques ayant entraîné des désordres micro-circulatoires. Dans ces conditions, le volume sanguin se rétablit tant en raison de l'effet colloïdo-osmotique du dextran que de la remise en circulation des hématies. L'avantage attendu est surtout l'amélioration des conditions circulatoires viscérales par une élévation des débits régionaux (SCHENK). GELIN a démontré l'amélioration de la circulation hépatique dont on sait l'importance dans le déterminisme du choc irréversible. En ce qui concerne la fonction rénale, les avis sont différents. Expérimentalement, le dextran de poids moléculaire bas ne protège pas le rein vis-à-vis de l'ischémie. (JUDD et SCHUMACHER, HARDIN et HANDREN). Les fonctions rénales semblent peu modifiées après perfusion de dextran de poids moléculaire bas, soit chez le sujet normal, soit à la phase post-opératoire (MATHESON et coll.) ; par contre, on peut craindre les effets d'une certaine hyperviscosité urinaire surtout s'il existe parallèlement une hypovolémie. Les résultats enregistrés dans la prophylaxie de l'anurie paraissent négatifs (DE BAKER, ATIK) et il conviendra donc de ne l'utiliser dans ce cas qu'après restauration de la masse sanguine et parallèlement aux perfusions osmotiques de mannitol.

Les chocs endotoxiniques, allergiques, transfusionnels et traumatiques où les phénomènes d'agrégation et de séquestration paraissent prédominants peuvent aussi bénéficier du dextran. LADFKOWITZ, KADOSH et ROSEN ont obtenu des effets favorables dans les envénimements, BERNSTEIN, SESSIONS, KILLEN et FOSTER, FINTERBUSCH et coll., WIEDEMAN, LARCAN et coll., dans la prévention des accidents graves dus aux benzoates triiodés et souvent observés après sérographie et surtout angiographie et rapportés à un mécanisme d'agrégation intra-vasculaire, reproduit expérimentalement avec certaines substances isolées (triiodées et hexaiodées en particulier BERNSTEIN et coll. LINDGREN et coll. LARCAN et coll.).

c) Certaines techniques chirurgicales comme l'hypothermie entraînent un ralentissement circulatoire, une diminution de volume circulant,

une hyperviscosité sanguine et souvent des désordres neuro-psychiatriques (EDMUNDS et WILLIAMS, SWANK), ou cardiaques d'ordre surtout ischémique. Le dextran de poids moléculaire bas améliore l'hémodynamique (LOFSTROM, ZEDERFELD, DRAKE et LEWIS, GROSSMAN et JOH). Mais les effets bénéfiques ne sont pas toujours retrouvés sur l'électroencéphalogramme ou l'électrocardiogramme (JOHANSSON et HUTTNER). DRAKE et LEWIS ont noté une élévation de 143 % du volume plasmatique et de 129 % du volume globulaire par rapport aux valeurs initiales. Les interventions complexes sur cerveau refroidi et exsangue peuvent bénéficier de la protection du dextran de poids moléculaire bas (KUDO). Le dextran de poids moléculaire bas devrait être utilisé dans le traitement des hypothermies spontanées. KUDO, ATIK et coll. l'ont utilisé dans la prévention des accidents nécrotiques d'ordre vasculaire observés au cours des réfrigérations gastriques provoquées et prolongées, préconisées dans le traitement de certaines hémorragies digestives graves, en particulier après réfrigération. DAY et coll. l'ont employé dans les nécroses du segment antérieur de l'oeil.

Le problème des circulations extra-corporelles a été bien étudié, car le dextran semble favoriser un bon débit des machines (LONG, MELROSE, RAISON, PERKINS et coll. ; GARSON et coll., FOWLER et HOLMES, BRECKENRIDGE et WALKER, LILLEHEI et coll., DRUETA, d'ALLAINES et coll., BOLLOKI et coll., TANAKA et coll.). En outre, il prévient le syndrome dit "du sang homologue" (GADBOYS) qui correspond à des phénomènes de séquestration viscérale, en particulier hépatique et pul-

monaire, et dû à de très nombreux facteurs : mécaniques, chimiques, immunologiques... Ces phénomènes sont en partie, mais en partie seulement, liés à l'hémodilution. L'effet spécifique du dextran de poids moléculaire bas apparaît bien lorsqu'on compare les séries avec emploi de soluté glucosé à 5% ou en l'absence d'anémie. On peut donc mettre en évidence une meilleure performance des machines, et aussi une prévention des accidents de surcharge précoces ou tardifs observés après une chute immédiate de la masse circulante survenant immédiatement après la fin de la circulation extra-corporelle, en dépit d'une correction sanguine apparemment précise (HEPPS et coll., HELLSTROM et coll.).

## 2- Les désordres microcirculatoires secondaires à une élévation relative par hémococoncentration ou absolue par polyglobulies de la masse globulaire circulante

En réanimation, de nombreuses agressions comportent une exhémie plasmatique et une hémococoncentration avec stase et lésions viscérales consécutives : c'est le cas des brûlures qui constituent une bonne indication du dextran de poids moléculaire bas à la phase initiale (GROZINGER, REHN, RATLIFF, ARTZ) et auquel on adjoindra des produits demeurant plus longtemps dans le sang circulant. CUTLER et LALETTA ont souligné l'augmentation possible de l'oedème des brûlés après perfusion de dextran de poids moléculaire bas. ANDERSON et LEWIS en rapprochent le choc des pancréatites aiguës. Le dextran n'a cependant aucune action sur la pancréatite elle-même, et le choc particulier des infarctissements veineux mésentériques (LEPLEY).

Les polyglobulées primitives avec désordres vasculaires ou nerveux, ainsi que les polyglobulies secondaires (pulmonaires, cardiaques) paraissent mériter des saignées suivies de dextran de poids moléculaire bas (SADOUL, ALMEIDA et coll.).

## 3- Les désordres micro-circulatoires veineux précédant une thrombose constituent une autre indication de dextran de poids moléculaire bas.

EIKEN et CLINK, BORGSTROM, WINFREY, ERNST, FEEMA et coll. ont montré expérimental antithrombose du dextran PM bas, SAWYER, BRYANT, COX, HUNT et REEVE pensent que son action n'apparaît pas supérieure à celle du dextran ordinaire dans le traitement des thromboses veineuses. BORSTROM dans son travail expérimental, pense que l'héparine est le traitement idéal de la thrombose post-traumatique précoce secondaire à l'altération pariétale, mais que le dextran de poids moléculaire bas lui serait supérieur lors des désordres sanguins post-traumatiques responsables des thromboses plus tardives. CHOUKROUN et CHABRIER préconisent le dextran dans le traitement préventif des thromboses veineuses, surtout pendant la phase post-opératoire et dans le post-partum. RABY estime qu'associé à l'héparine, il est indiqué dès qu'il existe une hypercoagulabilité structurale ou une menace de coagulopathie de consommation. AVIRAM et coll. l'ont utilisé pour maintenir une bonne perméabilité des shunts artério-veineux utilisés pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Il peut être utilisé également dans le traitement curatif, et facilite probablement la lutte contre l'extension de la thrombose.

Son association logique avec l'héparine nécessite une surveillance renforcée (TEG). EIKEN utilise le dextran de poids moléculaire bas dans la conservation des greffons vasculaires des membres et HITCHCOCK dans la conservation des greffes rénales.



## E - PRESENTATION ET POSOLOGIE

Les formules utilisées en pratique concernent le dextran de poids moléculaire bas, en solution saline (solution à 10 % de dextran de poids moléculaire bas dans du sérum physiologique) ou glucosée (solution à 10 % et 15 % dans du dextran).

Une variante concerne une dilution dans du sorbitol (à 5 % ou à 10 %). Les flacons sont en général de 500 centimètres-cube. La viscosité du produit à 37° et à 230 sec. - 1 est de 3,5.

La posologie habituelle est d'un flacon de 500 cc. par jour si la masse n'est que peu modifiée, soit environ 20 % de la masse plasmatique. Elle peut être supérieure si l'hypovolémie est manifeste lors des chocs ou brûlures.

Dans les machines, on s'expose à des incidents où l'on dépasse une certaine quantité fixée par BRECKENRIDGE et WALKER à 20 cc./kg et à 1 à 1,5 g/kg par LONG et coll., à 10 % de la volémie plasmatique totale.

## F - INCIDENTS ET ACCIDENTS

Il faut surtout craindre les accidents hémorragiques liés essentiellement à la thrombopénie et à la fibrinopénie, qui se produisent si l'on perfuse à un sujet normovolémique de très fortes quantités de dextran de poids moléculaire bas. Ce fait s'observe avec tous les dextrans et semble surtout lié avec l'hémodilution (BLOOM et coll., KARLSON et coll.). La surveillance de choix sera réalisée à l'aide du thromboélastogramme (RABY). Il faut aussi signaler le risque de saignement au niveau des prothèses vasculaires actuelles si la perfusion trop précoce de dextran de poids moléculaire bas empêche le dépôt de la couche imperméable indispensable à son niveau.

LITWIN a parlé d'un risque théorique d'acidose lactique secondaire à la perfusion aisée de zones ischémisées. Ce risque paraît assez faible. SYNES et coll. n'ont pas retrouvé de différence entre la lactacidémie mesurée après la circulation extra-corporelle quelque soit le liquide de remplissage utilisé.

Il faut aussi rappeler qu'il est préférable de grouper les malades avant perfusion de dextran. Le dextran de poids moléculaire bas inhibe l'agglutination des globules rouges due à des anticorps Rh en milieu albumineux. Par contre, il favorise l'agglutination due au polybrène et aux anticorps en milieu salin (PERKINS et coll.).

Quant au risque rénal, il est surtout lié à la charge osmotique à l'occasion de perfusions massives sans apport d'électrolytes, surtout chez des sujets aux fonctions rénales altérées. Il faut aussi mentionner l'hyperviscosité urinaire induite par les dextrans et qui peut faciliter le ralentissement du flux urinaire. Les cas d'insuffisance rénale aigüe publiés par EVANS et coll., par MORGAN, par FILLASTRE et RICHET, par LOUIS, GIROMINI et DUCROT, MAILLOUX et coll., LAMOTTE et coll., AUQUIER et coll., sont surtout des néphroses osmotiques. Certains décrivent également des dépôts de dextran. ELIASOSON, dès 1963, avait proscrit l'administration de fortes quantités de dextran de poids moléculaire bas chez des sujets deshydratés.

Le dextran de poids moléculaire bas apparaît donc comme une substance qui permet

le traitement original et efficace de nombreux syndromes dont le dénominateur commun est la stase vasculaire. Le mode d'action demeure discuté mais il stimule les recherches rhéologiques actuelles.

#### G - CONCLUSIONS

Le dextran de poids moléculaire bas, dont le poids moléculaire moyen est de 40 000, possède un certain nombre de propriétés très intéressantes en thérapeutique. Il améliore les conditions circulatoires en luttant contre la stase au niveau de la micro-circulation. Il s'oppose à l'agrégation intra-vasculaire des hématies, décrite sous le terme de sludge. Il induit un certain nombre de modifications biologiques dont certaines sont utiles, et dont d'autres méritent surveillance : masse sanguine, constantes hémobiologiques, hémostase, fonctions rénales.

Le mode d'action semble rapprocher le comportement du dextran de poids moléculaire bas de celui de l'albumine plasmatique.

Les indications cliniques de l'emploi du dextran de poids moléculaire bas sont nombreuses. On peut distinguer les désordres microcirculatoires secondaires à des anomalies de perfusion d'ordre surtout hémodynamique : ischémies artérielles, embolies non sanguines, chocs variés, circulation extra-corporelle, les désordres microcirculatoires consécutifs à une élévation de la masse globulaire hémococoncentration et polyglobulie, enfin des syndromes de préthrombose et de thrombose.

Lorsque les indications sont respectées, les posologies correctes et la durée d'administration relativement courte, le dextran de poids moléculaire bas est bien toléré. Il faut savoir cependant l'existence d'insuffisances rénales induites par ce traitement chez des sujets ayant reçu des perfusions massives sans apport complémentaire d'électrolytes, et dont les fonctions rénales sont en général altérées ou n'ont pas fait l'objet d'une investigation soigneuse.



=====

X - L'ACÉTYL-SALICYLATE DE LYSINE

=====

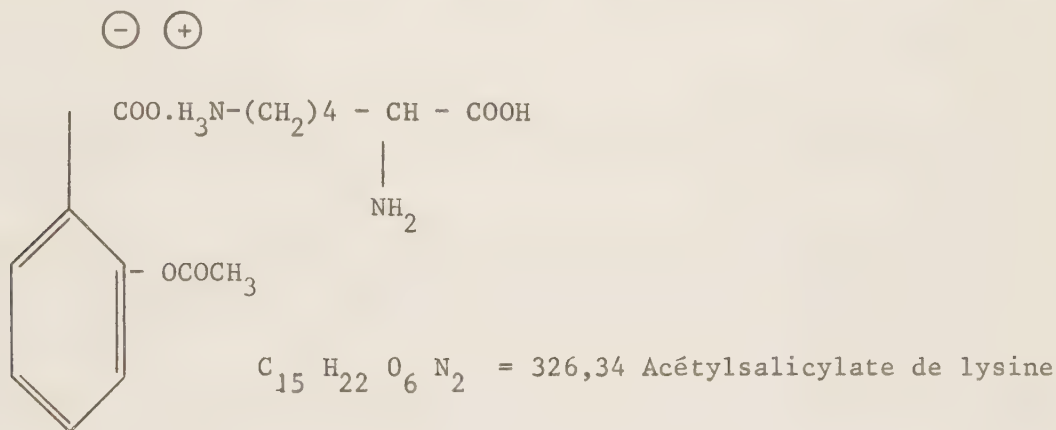
Pendant plus de 70 ans, les possibilités d'emploi de l'acide acétyl-salicylique ont été limitées à la seule voie digestive.

L'acétyl-salicylate de lysine est soluble dans l'eau sans artifice de cette nature parce que le principe actif lui-même a été rendu hydrosoluble par combinaison de l'acide acétyl-salicylique avec un acide aminé, la lysine.

Cette formule rend enfin possible une administration par voie intra-veineuse ou intra-musculaire avec un corollaire d'efficacité accrue dont découlent des indications thérapeutiques nouvelles, et apporte une solution au problème de la tolérance digestive.

#### A/ DONNES PHYSICO-CHIMIQUES

FORMULE = l'acétyl-salicylate de lysine est un sel hydrosoluble de l'acide acétyl-salicylique



Acétyl salicylate de lysine ..... 0,9 g

Glycine ..... 0,1 g      pour un flacon ampoule injectable.

Un flacon ampoule injectable correspond à 0,50 g d'acide acétyl-salicylique à dissoudre dans 5 ml d'eau distillée.

L'acétyl-salicylate de lysine ne renferme pas de sodium.

#### PROPRIETES PHYSIQUES :

L'acétyl-salicylate de lysine est une poudre blanche, à odeur pratiquement nulle, très soluble dans l'eau (> 40 %). Il faut rappeler que l'acide acétyl-salicylique est très peu soluble dans l'eau (0,3 %). L'acétyl-salicylate de lysine est donc au moins plus soluble.

La solution aqueuse à la concentration préconisée pour l'injection a un pH de 5,5 (+ 0,5).



## B - DONNEES TOXICOLOGIQUES et TERATOLOGIQUES

### a) Etude toxicologique

| VOIES               | ESPECES ANIMALES | D L 50      |
|---------------------|------------------|-------------|
| Sonde oesophagienne | rat              | 2 270 mg/kg |
|                     | souris           | 2 600 mg/kg |
| intra-veineuse      | souris           | 1 425 mg/kg |
| Intra-péritonéale   | rat              | 1 815 mg/kg |
|                     | souris           | 1 600 mg/kg |

### Toxicité chronique

Vingt cinq rats ont reçu par sonde oesophagienne 500 mg/kg en solution aqueuse pendant quatre mois et demi, 6 jours par semaine, soit 120 jours. Pendant la même période, des rats témoins recevaient, dans les mêmes conditions de l'eau distillée.

Vingt cinq autres rats, ont reçu, par voie intra-péritonéale, 320 mg/kg en solution aqueuse, pendant 4 mois et demi, 6 jours par semaine, soit 120 jours. Pendant la même période, 24 rats témoins recevaient, dans les mêmes conditions 1 ml d'eau distillée.

Taux de mortalité, courbes pondérales, numérations et formules sanguines, myélogrammes, coupes histologiques des coeurs, des poumons, des rates, des reins, des foies, des estomacs, des intestins grêles, des testicules, ovaires, utérus ont été comparés dans les groupes traités et dans les groupes témoins.

Aucune différence significative n'a été relevée et il faut, en particulier, noter que l'examen des muqueuses n'a révélé aucune érosion.

### b) Etude tératologique

La recherche d'un éventuel pouvoir tératogène a été pratiquée sur 3 espèces animales différentes : lapin, rat, souris et par 3 voies d'administration différentes : IV, per os et intra-péritonéale.

Pour tous les essais, l'administration d'acétyl salicylate de lysine a débuté deux jours avant la présentation au mâle et s'est poursuivie chaque jour jusqu'à la mise bas. Les animaux témoins ont reçu du sérum physiologique dans les mêmes conditions de voies d'administration et de durée et sous le même volume.

Chez tous les lots traités et chez tous les lots témoins ont été relevés :

- la fécondité des femelles,
- la mortalité embryonnaire,
- l'état des foetus.

| VOIES                                   | ANIMAUX | ANIMAUX<br>TRAITES | DOSES QUOTIDIENNES<br>D'ACÉTYL-SALICYLATE<br>DE LYSINE | ANIMAUX<br>TEMOINS |
|-----------------------------------------|---------|--------------------|--------------------------------------------------------|--------------------|
| I.V.                                    | Lapins  | 18                 | 50 mg/kg                                               | 18                 |
|                                         |         | 18                 | 100 mg/kg                                              | 18                 |
|                                         |         | 18                 | 500 mg/kg                                              | 18                 |
| Per<br>os<br>Intra-<br>péri-<br>tonéale | Rats    | 25                 | 500 mg/kg                                              | 25                 |
|                                         | Souris  | 25                 | 500 mg/kg                                              | 25                 |
|                                         |         | 25                 | 300 mg/kg                                              |                    |

Aucune différence dans la fécondité et dans la mortalité embryonnaire n'a été relevée entre lots traités et lots témoins. Les examens macroscopiques et microscopiques sur les embryons n'ont pas décelé d'effet tératogène.

#### C - DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Tolérance chez l'animal : Les injections d'acétyl-salicylate de lysine sont parfaitement tolérées localement chez l'animal, par les voies intra-musculaire et intra-veineuse.

L'injection intra-veineuse d'acétyl-salicylate de lysine (50 mg/kg) n'entraîne pas de variation notable du pH gastrique, chez le rat, et on ne retrouve pas de trace d'acide acétyl-salicylique ou d'acide salicylique dans le liquide de gavage gastrique. De plus, l'étude histologique des muqueuses gastriques après injections intra-péritonéales de 32, 64, 128 mg/kg ne met en évidence aucune lésion. L'administration par voie orale de doses d'acétyl-salicylate de lysine allant jusqu'à 128 mg/kg confirme cette bonne tolérance : aucune différence n'est relevée par rapport aux animaux témoins, ce qui n'est pas le cas lorsque des essais comparatifs sont effectués avec l'acide acétyl-salicylique. L'injection en 30 secondes de 100 mg/kg d'acétyl-salicylate de lysine chez le chien, n'entraîne pas de modification de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des tracés E.C.G. et de la fréquence respiratoire.

Tolérance digestive. Dès l'introduction du salicylate de soude en thérapeutique (RIESSET STRICKER, 1876) les manifestations d'intolérance gastrique aux salicylates (nausées, brûlures, crampes) furent observées. Mais ce n'est que vers 1930 que les médecins eurent l'attention attirée sur les hémorragies digestives provoquées par l'aspirine, signalées, en premier lieu, par les auteurs anglais (DOUTHWAITE, HURST). On peut assister, soit à une hématomatose provenant d'un ulcère gastrique ou duodénal pré-existant et réveillé soit à une lésion gastrique aiguë soit à un saignement occulte réveillé par la méthode des hématies marquées au Cr 51 et dont la fréquence atteint 70 % des sujets traités à l'aspirine. L'aspirine partage avec l'alcool éthylique la particularité des composés

lipo-solubles d'être absorbés par l'estomac. En franchissant les membranes cellulaires, l'acide acétyl salicylique endommage par acidose les cellules superficielles de la muqueuse gastrique, d'où érosions et hémorragies.

a) Administration orale de l'acétyl salicylate de lysine. En dosant la salicylémie chez le rat ou chez le chien, pylore lié ou non, après absorption orale d'une aspirine en suspension ou d'une solution d'acétyl salicylate de lysine, il a été constaté que la vitesse d'absorption de l'aspirine soluble était trois fois plus rapide que celle de l'aspirine insoluble. La concentration sanguine en acide salicylique est, de plus, proportionnelle à la dose ingérée. Chez le chien, un même taux en acide salicylique a été trouvé dans le sang et dans le lymph. Ce transport lympho-veineux explique peut-être l'action prolongée de la drogue.

Chez l'animal, lorsque la dose d'acétyl-salicylate de lysine n'est pas excessive (150 mg/kg), on ne constate aucune lésion agressive sur la muqueuse gastrique. Chez l'homme, lorsque l'aspirine soluble est prescrite à dose importante et prolongée (6 à 8 g/J. pendant 3 mois), on n'observe aucune intolérance digestive : les gastroscopies et les biopsies ont confirmé l'intégrité de la muqueuse gastrique.

b) Administration parentérale de l'acétyl-salicylate de lysine. Par la technique de GHOSH et SCHILD, qui permet l'enregistrement continu de la sécrétion gastrique du rat, deux faits essentiels, ont été mis en évidence en injectant l'aspirine soluble par voie intra-veineuse.

- L'injection intra-veineuse d'acétyl-salicylate de lysine ne modifie pas la sécrétion gastrique, en particulier, elle ne provoque pas d'hyper-acidité.

- L'analyse chromatographique ne permet pas de retrouver une trace d'aspirine ou d'acide salicylique dans le liquide de lavage gastrique après administration parentérale d'aspirine qui ne passe donc pas la paroi du tube digestif.

Cette voie d'introduction enlève toute arrière pensée d'accidents thérapeutiques. E. ARON, B. DELBARRE et J.M. JANKOWSKI n'ont jamais observé avec des cures prolongées et parfois massives d'acétyl salicylate de lysine, des réactions générales ou digestives. Des ulcéreux ont supporté cette thérapeutique parentérale sans réveil de leur lésion.

L'allergie à l'aspirine. Si l'intolérance digestive de l'aspirine est connue et redoutée, les accidents allergiques sévères qu'elle peut déclencher sont trop souvent ignorés. Il s'agit surtout d'asthme bronchique, mais on observe aussi des érythèmes, de l'urticaire, un oedème de Quincke.

L'acide salicylique et les salicylates ne sont pas responsables de cette allergie propre à l'acide acétyl-salicylique. Le test cutané à l'aspirine reste négatif, et pour jouer son rôle antigénique, le médicament doit être absorbé par voie digestive. C'est dire que l'acétyl-salicylate de lysine en injection parentérale supprime toute possibilité de réaction allergique. Cependant, J.C. MOSSAN et R. DELIGNE ont rejeté l'emploi d'acétyl-salicylate de lysine chez deux malades qui, lors de la visite pré-opératoire, avaient signalé des réactions antérieures de type oedème de la muqueuse labiale et buccale, et oedème de QUINCKE, après prises orales d'aspirine.



### Données cliniques : L'acétyl salicylate de

lysine est actif dans les indications classiques de l'acide acétyl-salicylique du fait de ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. La voie d'administration parentérale, et surtout la voie intra-veineuse directe est beaucoup plus efficace que la voie digestive. Aussi, il est intéressant de citer les indications où la douleur est d'une telle intensité qu'elle dépasse les possibilités antalgiques habituelles de la salicylothérapie orale.

#### a) Acétyl-salicylate de lysine injectable en médecine

Douleurs céphaliques, douleurs cervicales, douleurs thoraciques, douleurs abdominales, douleurs vertébrales, douleurs des membres.

#### b) Acétyl-salicylate de lysine injectable en chirurgie

Emploi en prémédication, avant des laparoscopies, des gastroscopies, des artériographies cérébrales.

Emploi dans le cadre des douleurs post-opératoires.

Emploi dans le cadre des douleurs post-traumatiques.

### TOLERANCE

#### a) Tolérance locale

##### - par voie intra-veineuse

L'acétyl-salicylate de lysine est remarquablement bien toléré par voie intra-veineuse. Ce fait a été mis en évidence dès les premiers essais et s'est vu confirmé depuis.

##### - par voie intra-musculaire

L'acétyl-salicylate de lysine est également très bien toléré par voie I.M. "La tolérance clinique a toujours été excellente quelles que soient la forme, la voie d'administration utilisée, et quelle que soit la posologie. Aucun enfant n'a présenté de signes d'intolérance clinique tant locale que générale" (FONTAINE).

#### b) Tolérance générale

Elle est jugée bonne par l'ensemble des auteurs.

### ACTION ANALGESIQUE

L'injection intra-péritonéale d'une solution hydro-alcoolique contenant de la paraphényl-benzoquinone, provoque une douleur qui entraîne des mouvements d'é-tirement chez l'animal (méthode du WRITHING-TEST).

Les souris sont réparties en 6 lots de 10. Le produit à tester est injecté 30 minutes avant l'administration intra-péritonéale de paraphényl-benzoquinone. Les voies d'administration et les posologies pour chaque lot sont précisés dans le tableau ainsi que les résultats, exprimés en nombre moyen d'é-tirements par souris et en 60 minutes.



Les doses d'acétyl-salicylate de lysine sont exprimées en équivalent moléculaire d'acide acétyl-salicylique.

| N° LOT | VOIES  | PRODUITS TESTES                                                         |           | NOMBRE D'ETIREMENTS |  |
|--------|--------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|--|
| 1      | Per os | témoins                                                                 |           | 54                  |  |
| 2      |        | Acide acétyl-salicylique<br>165 mg/kg                                   |           | 28                  |  |
| 3      |        | Acétyl-salicylate de lysine<br>165 mg/kg                                |           | 27,6                |  |
| 4      | I.V.   | AS D<br>A C L E<br>E I L<br>T C Y S<br>Y Y S<br>L L I<br>A A N<br>T E E | 125 mg/kg | 21                  |  |
| 5      |        |                                                                         | 135 mg/kg | 15                  |  |
| 6      |        |                                                                         | 165 mg/kg | 6                   |  |

Les doses équivalentes d'acide acétyl-salicylique et d'acétyl-salicylate de lysine exercent une action analgésique identique par voie orale. A posologies d'acétyl-salicylate de lysine égales, la voie intra-veineuse est 4 à 5 fois plus efficace que la voie orale.

L'aspirine agit par elle-même, car elle n'est dissociée qu'en partie et se lie directement à la sérum-albumine. Son activité antalgique n'est pas hypnotique ou tranquillisante : l'électro-encéphalogramme du lapin traité à l'aspirine ne subit aucune modification dépressive. On constate au contraire un effet stimulant. Il ne s'agit pas également, chez l'homme, d'un effet corticotrope, car l'injection intra-veineuse de 2 g d'aspirine ne provoque aucune réaction de la cortico-surrénale. L'acétyl-salicylate de lysine est très efficace dans les coliques hépatiques, néphrétiques et contre les douleurs viscérales mais il ne possède aucune propriété antispasmodique. Les spasmes provoqués sur le duodénum du chien anesthésié par le chlorure de baryum, le mécholyl ou la bradykinine n'ont pas été influencés chez les animaux traités à l'aspirine.

J.C. MOSSAND et P. DELIGNE (1971) dans une expérimentation portant sur plus de 200 cas ont d'abord utilisé la voie intra-musculaire puis intra-veineuse. Mais très vite, ils ont préféré diluer l'acétyl-salicylate de lysine dans les solutions glucosés perfusés lentement par voie intra-veineuse, tout au moins chez tous les malades qui étaient justiciables d'une intra-veinothérapie post-opératoire, car :

- il permet une administration régulière d'acétyl-salicylate de lysine et l'étalement de son activité dans le temps, sur vingt-quatre heures, en général,
- il évite des réinjections intra-musculaires, toujours désagréables pour l'opéré, ou des réinjections intra-veineuses directes, ou dans la tubulure de perfusion, parfois sources de contamination,
- il élimine des manipulations supplémentaires, diminue le travail des infirmières, et simplifie leur surveillance.

Testant l'effet analgésique, les auteurs ont trouvé l'acétyl-salicylate de lysine efficace dans 84 % des cas. Les douleurs post-opératoires ne sont pas complètement abolies dans 8 % des cas, mais atténuées, et deviennent alors plus supportables. Le traitement a été un échec dans 8 % des cas.

Le type d'anesthésie, dans cette expérience, ne semble pas influencer, de façon appréciable cliniquement, l'analgésie par l'acétyl-salicylate de lysine. 75 % des interventions étaient pratiquées sous narco-neuroleptanalgie ; aussi pouvait-on se demander si l'analgésie observée n'était pas due à la prolongation des effets des analgésiques majeurs type dextromoramide utilisés au cours de l'anesthésie ou à une potentialisation de leurs effets résiduels. Or, 25 % des interventions, à titre de contre-expérience, furent réalisées sans analgésiques morphinomimétiques, uniquement avec la séquence : halothane - N 20 - O<sub>2</sub> (50 %)-succinylcholine, et les résultats ont paru identiques aux auteurs.

Le type de chirurgie ne semble pas influencer non plus la qualité de l'analgésie post-opératoire obtenue avec l'acétyl-salicylate de lysine.

Les échecs complets ou relatifs ont surtout été observés chez :

- les sujets dits "déracinés", pas encore ou mal acclimatés, d'origine nord-africaine, surtout. La douleur dépend, il est vrai, de facteurs ethniques et la "résistance" des malades chirurgicaux aux agents anesthésiques ou analgésiques apparaît variable suivant la latitude.
- les sujets pusillanimes,
- les sujets jeunes.

#### ACTION ANTI-PYRETIQUE

A dose modérée, l'ASPIRINE ne modifie pas la température. Son action sur la fièvre est déterminée par la transpiration consécutive à une intense vasodilatation cutanée. En provoquant chez le rat l'hyperthermie par injection intra-musculaire de levure de bière (méthode de SMITH et HAMBOURGER), on observe, après l'injection d'acétyl-salicylate de lysine, le retour à la température normale en trente minutes, suivie d'une hypothermie qui se prolonge pendant six heures. La même durée d'action a été retrouvée chez l'homme. L'injection intra-veineuse d'aspirine exerce un effet spectaculaire dans les hyperthermies végétatives post-opératoires ou post-traumatiques, et une action plus modeste et temporaire dans les pyrexies d'origine infectieuse.

#### ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

Localement, l'aspirine exerce une action antiphlogistique qui peut être aisément appréciée en réalisant des inflammations aiguës expérimentales. On observe en pléthysmométrie, une inhibition importante de l'œdème provoqué par l'injection d'une substance irritante. Le mécanisme de cette propriété anti-

inflammatoire de l'aspirine, reste, à l'heure actuelle, aussi peu élucidé que celui de son activité antalgique.

#### EFFETS DE L'ACETYL-SALICYLATE DE LYSINE SUR L'ADHESIVITE et L'AGREGABILITE PLAQUETTAIRE.

B. BONEU, J. CONTRERAS, H. BOUQUET et R. BIERME ont analysé les courbes d'agrégation plaquettaire à l'ADP (concentration finale : 1,2 à 0,5 mg/ml) et à l'adrénaline (concentration finale : 1,2 mg/ml), établies pour des sujets sains et des malades soit artérioscléreux, soit polytraumatisés. Les résultats sont exprimés en pourcentage de densité optique, toutes les trente secondes, et les courbes ainsi corrigées sont tracées à l'aide d'un ordinateur : PDP 12. Les auteurs définissent l'hyperagrégabilité comme la propriété qu'ont les plaquettes d'engendrer la release réaction pour un stimulus d'une intensité donnée ; les sujets artérioscléreux ou hypercoagulables présentent cette hyperagrégabilité avec une fréquence nettement plus élevée que les sujets témoins. L'effet protecteur anti-agrégant de l'acétyl-salicylate de lysine chez les malades hypercoagulables apparaît notablement plus court que ne le laissent entrevoir certaines données classiques.

B. BONEU, B. GUIRAUD et P. FERNET ont appliqué le test d'agrégation plaquettaire (méthode de BORN) à l'étude comparative d'une population de 103 témoins et de 93 malades ayant présenté un accident ischémique cérébral transitoire ou permanent. Les résultats obtenus sont traités par ordinateur.

Selon l'intensité de l'agrégation plaquettaire à la cinquième minute, un critère de classification des courbes est défini : il traduit en fait la présence ou l'absence du phénomène de sécrétion plaquettaire. L'hyperagrégabilité est définie comme la propriété qu'ont les plaquettes d'un sujet de sécréter une quantité d'ADP endoplaquettaire suffisante pour engendrer une seconde vague d'agrégation, lorsqu'elles sont mises en présence d'une faible concentration d'ADP exogène. L'intensité de l'hyperagrégabilité est inversement proportionnelle à la quantité d'ADP exogène ajoutée. Les malades présentent ce phénomène bien plus souvent que les témoins.

Les facteurs conduisant à l'hyperagrégabilité ne sont pas connus avec certitude : trois hypothèses peuvent être discutées :

- l'hyperfonctionnement plaquettaire serait le témoin d'un dysfonctionnement métabolique lipidique,
- l'hyperagrégabilité pourrait être liée à la diminution de la charge électrique de la membrane plaquettaire qui favoriserait l'accolement des plaquettes,
- l'hyperagrégabilité serait en rapport avec un rajeunissement des populations plaquettaires, telles qu'elles sont définies par BOOYSE et coll.

La formation d'un agrégat plaquettaire stable représente un des stades initiaux de la thrombose. Au cours de la formation de cet agrégat, les plaquettes sécrètent de l'ADP et des substances telles que la sérotonine et l'histamine qui accentuent la perméabilité de l'endothélium vis-à-vis des lipides circulants. On comprend l'intérêt d'un certain nombre de médicaments susceptibles de bloquer le mécanisme de sécrétion plaquettaire. Les drogues anti-inflammatoires non stéroïdiennes possèdent en commun la propriété de ne pas inhiber la première vague d'agrégation induite par l'ADP, mais de bloquer le mécanisme de sécrétion. Parmi ces drogues, l'acide acétyl salicylique est remarquable puisque une prise unique du médicament, à faible dose, agit sur le



comportement plaquettaire pendant 3 à 6 jours selon les sujets. Certaines molécules dérivées du dipyridamole inhibent in vitro non seulement la deuxième vague induite par l'ADP mais aussi la première vague, d'où la possibilité de créer une véritable "thrombasthénie" thérapeutique.

La maladie artérielle athéromateuse ne se constitue pas brutalement : les lésions pariétales s'installent en plusieurs années. Seule l'occlusion artérielle, son extension et son embolisation, explique l'apparition brutale de la symptomatologie clinique. La mise en évidence d'un comportement plaquettaire anormal dans la circulation générale ne suffit pas à expliquer comment et à quel moment survient l'occlusion thrombotique en un point localisé de l'arbre artériel. On pense cependant que la conjonction d'un trouble général et d'une lésion locale endothéliale favorise la création de la thrombose occlusive. Le traitement anti-agrégant a pour but de supprimer l'un de ces deux facteurs, et d'inhiber le premier temps de la thrombose que constitue l'agrégat plaquettaire. La surveillance in vitro de l'efficacité du traitement permet de s'assurer de l'effet pharmacologique des médicaments. Malgré les nombreuses preuves expérimentales ou cliniques de l'effet inhibiteur de ces drogues, le seul moyen qui nous permettra de juger des corrélations entre les actions in vivo et in vitro est la surveillance, sur plusieurs années, des malades chez qui le trouble du comportement plaquettaire a été découvert et traité. La comparaison des fréquences des complications ischémiques survenant dans un lot témoin de malades non traités et dans un lot de malades traités constituera le seul critère d'efficacité valable.

J. FAIZENDE, G. LEVY, S. LALM-HY, G. FRANCOIS ont étudié l'action anti-agrégante de l'acide acétyl-salicylique sous sa forme soluble injectée par voie intra-veineuse chez l'homme, l'acétyl-salicylate de lysine. Ils ont complété leur recherche par une expérimentation in vitro (mise en présence de plasma témoin et du produit à des concentrations correspondant à des doses de 1 à 3 g).

La méthode utilisée a été celle de BORN (Turbidimétrie), agrégomètre de LABOTECH avec enregistrement continu. Dans un souci de standardisation, les auteurs ont retenu une dose fixe pour les agents agrégants (A.D.P., 2 microgrammes et adrénaline, 5 microgrammes). L'exploitation des résultats a été faite suivant les règles de calcul statistique en ce qui concerne la comparaison de deux moyennes.

#### 1. Action de l'aspirine in vitro

a) Adrénaline 5 microgrammes : Les résultats confirment (P inférieur à 0,01) la disparition de la deuxième vague d'agrégation.

b) A.D.P. 2 microgrammes : contrairement à la plupart des auteurs, ils notent (P inférieur à 0,01) une diminution de la réponse à l'agent agrégant.

D'autre part, il existe une désagrégation plus marquée si l'incubation aspirine-plasma a été suffisante (5 minutes).

#### 2. Action de l'aspirine in vivo

Chez 14 sujets, les auteurs ont noté (P inférieur à 0,01) une absence de deuxième vague quelque soit l'agent agrégant et une désagrégation avec l'ADP. Ces faits sont observés de la deuxième heure jusqu'à la 48e heure.



L'étude a été faite parallèlement chez des sujets porteurs d'affections thrombo-emboliques, mais les résultats ne paraissent pas superposables à ceux des témoins.

En somme, la première partie du travail confirme l'activité de l'acétyl-salicylate de lysine injectable sur l'agrégabilité plaquettaire. Elle permet de mettre l'accent sur un fait nouveau, la diminution de la réponse à l'agent agrégant (A.D.P. 2 microgrammes).

#### ACTION SUR LA CRASE SANGUINE

Dans les heures qui suivent une injection d'acétyl-salicylate de lysine, ARON décrit un léger allongement des temps de coagulation et de saignement et une légère baisse des plaquettes. Mais ces variations restent dans les zones de la normale. Elles ne confèrent pas au sang une tendance hémorragique et sont éphémères. Dans les traitements prolongés et à posologie importante, aucune modification notable de la crase sanguine n'a été observée. J.C. MOSSAND et P. DELIGNE ont constaté chez deux malades cirrhotiques une chute importante du taux de prothrombine. Cette constatation, déjà faite par d'autres auteurs, prévisible, semble effectivement rattachée à l'emploi de l'acétyl-salicylate de lysine. L'influence de l'acétyl-salicylate de lysine semble minime, voire nulle, sur le taux de prothrombine des autres opérés.

INDICATIONS : la liste des indications de l'acétyl-salicylate de lysine n'est pas limitative.

#### EN MEDECINE :

- . douleurs rhumatismales,
- . douleurs néoplasiques, post-traumatiques, douleurs circulatoires (artérites, phlébites),
- . coliques hépatiques, coliques néphrétiques, pancréatites chroniques, zona,
- . hyperthermies d'origine infectieuse ou néoplasique

#### EN CHIRURGIE :

- . douleurs post-traumatiques : entorses, fractures, contusions, brûlures,
- . douleurs d'origine cancéreuse,
- . douleurs post-opératoires : après interventions abdominales, amputations,
- . en prémédication, pour interventions de petite chirurgie, pansements douloureux, laparoscopies, ponctions-biopsies, examens endoscopiques, artériographies cérébrales,
- . hyperthermies, notamment après traumatisme crânien et chez les cancéreux.

#### PRECAUTIONS A PRENDRE

La tolérance locale et générale est très bonne pour les deux voies d'administration I.M et I.V. Cependant, comme pour toute thérapeutique à base d'acide acétyl-salicylique, la prudence s'impose chez certains malades, notamment en cas de cirrhose hépatique, de traitement par les anticoagulants, de terrain hémorragique ou allergique et de poussée ulcéreuse récente. J.C. MOSSAND et P. DELIGNE ont utilisé l'acétyl-salicylate de lysine chez nombre d'ulcéreux connus, opérés ou non, avec une très bonne tolérance chez tous ceux qui furent opérés sans provoquer d'hémorragies, sans déclencher une poussée ulcéreuse lorsque l'ulcus avait été laissé en place. Tout semble se passer comme si la vagotomie supprimait les réactions et l'éventuel effet iatrogène du produit.

## MODE D'EMPLOI - POSOLOGIE - PRESENTATIONS

Il faut dissoudre extemporanément le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.

L'administration peut se faire soit en I.M. soit en I.V. directe, soit en perfusion I.V. à l'aide d'un soluté véhicule (soluté de chlorure de sodium, de glucose, de sorbitol).

La posologie chez l'adulte est habituellement de 1 à 4 flacons-ampoules par jour, soit l'équivalent de 0,5 à 2 g d'acide acétyl-salicylique. Dans certains cas, la posologie peut atteindre 10 flacons-ampoules, soit l'équivalent de 5 g d'acide acétyl-salicylique. Pour les douleurs intenses telles que coliques hépatiques et néphrétiques, les douleurs des cancéreux, il est préférable d'utiliser deux flacons-ampoules à la fois en injection I.V., soit l'équivalent de 1 g. d'acide acétyl-salicylique.

En prémédication, il est possible de mélanger 1/4 de mg d'atropine à 2 flacons ampoules d'acétyl-salicylate de lysine injectables. L'injection I.V. doit se faire environ 30 minutes avant l'intervention.

La posologie chez l'enfant et le nourrisson est habituellement de 10 à 25 mg/kg/jour, quantités exprimées en acide acétyl-salicylique.

L'acétyl salicylate de lysine est présenté en boîtes de 1 à 6 flacons-ampoules injectables avec ampoules de 5 ml d'eau pour préparations injectables.

## CONCLUSIONS

L'acétyl salicylate de lysine est un sel hydro-soluble et injectable d'acide acétyl salicylique (I.M. ou I.V.).

L'acétyl salicylate de lysine possède toutes les actions thérapeutiques de l'acide acétyl salicylique : antalgique, anti-inflammatoire et anti-pyrétique. L'utilisation de la voie parentérale procure un important gain d'efficacité et les indications de l'acétyl-salicylate de lysine injectable débordent largement celles de la voie digestive.

L'acétyl-salicylate de lysine injectable évite, retarde ou réduit l'emploi des opiacés ou des anti-inflammatoires majeurs. L'acétyl salicylate de lysine n'est inscrit à aucun tableau.

L'activité antalgique de l'acétyl salicylate de lysine injectable est rapide, apparaissant en 5 à 15 minutes, et prolongée d'une durée de 4 à 12 heures.

La possibilité de perfusions I.V. offre une activité établie dans le temps.

L'efficacité antalgique de l'intra-veineuse directe avec deux flacons d'acétyl salicylate de lysine est telle qu'elle permet de combattre des douleurs néoplasiques.

Plus de 70 ans après les débuts de l'emploi de l'acide acétyl-salicylique, l'acétyl salicylate de lysine représente une importante acquisition thérapeutique parce que, injectable, l'acide acétyl-salicylique devient un antalgique puissant.



## XI - PROTOCOLE DE PROTECTION

Nous avons utilisé, en pratique, les éléments théoriques de la protection que nous avons décrits de la façon suivante :

### I - L'ANESTHESIE PROTECTRICE

L'agression débutant et se déroulant sur la table d'opération, il nous a paru essentiel d'entreprendre son inhibition au même moment par l'administration d'une anesthésie et d'une réanimation per-opératoire susceptibles de s'y opposer immédiatement et de la contrôler.

#### 1. La Prémédication

##### a) Pour les intervention d'une durée égale ou supérieure à une heure

Elle comporte l'administration simultanée :

- d'un "coktail" dont la base est constituée d'un flacon de 250 cc. de soluté glucosé à 30 % qui comprend 20 unités d'insuline, 2 g de chlorure de potassium, les vitamines B 1, B 6, une ampoule de cocarboxylase.

Nous y ajoutons :

- . un neuroleptique qui est, selon le type d'intervention, l'âge et l'état général du malade soit le chlorprotixène à la dose de 30 mg,  
soit le dropéridol à une posologie variant de 30 à 50 mg  
soit la périmétazine selon une posologie de 20 à 30 mg

- . un analgésique morphinomimétique : la dextromoramide à la posologie de 5 mg.

- d'un flacon de 500 ml. d'un dextran de poids moléculaire bas (40 000), qui, outre ses effets microcirculatoires, est destiné à compenser la vasoplégie induite par le cocktail. Nous y adjoignons trois ampoules d'hydergine.

Nous choisissons comme voie d'abord soit une veine de l'avant-bras ou du pli du coude correctement cathétérisée, soit la voie sous-clavière lorsque le capital veineux périphérique ne permet pas d'assurer une réanimation rapide et suffisamment prolongée. Le "coktail" est placé environ quarante cinq minutes à une heure avant le début de l'intervention. Il doit être administré en grande partie avant l'induction anesthésique. Le débit du dextran de poids moléculaire bas est réglé en fonction de la dépression circulatoire constatée pendant la surveillance continue du pouls et de la tension artérielle.

##### b) Pour les interventions de courte durée

Elle comporte l'administration :

- de la séquence d'un dérivé de la phénothiazine, prométazine ou alimémazine, d'un analgésique morphinomimétique, la péthidine et d'un vagolytique, l'atropine, administrée par voie intra-musculaire, environ quarante cinq minutes



avant le début de l'intervention.

- d'un flacon de 500 ml d'un dextran de poids moléculaire bas (40 000) par voie intra-veineuse auquel on ajoute trois ampoules d'hydergine et qui couvre le temps de la prémédication et de l'anesthésie.

## 2. L'anesthésie proprement dite, type neuroleptanalgésie ou neurologie

### a) Pour les interventions d'une durée égale ou supérieure à une heure

A l'induction, nous administrons :

- . un sédatif mineur ou tranquilisant, le diaepam, pour l'élément narcose,
- . un analgésique morphinomimétique, la dextromoramide à une posologie variant selon les besoins du malade,
- . un pachycurare, le plus souvent chlorhydrate de D tubocurarine ou bromure de pancuronium, dont la posologie dépend du poids, de l'âge, de l'état général du malade et du type d'intervention pratiquée.

L'intubation trachéale est dans tous les cas préparée par une anesthésie locale soigneuse de la glotte. La ventilation du malade intubé est assurée par un respirateur de type R.P.R. dont la fréquence varie entre 16 et 20/minute et le volume entre 7,5 litres et 9 litres par minute en fonction de l'âge et de la constitution du sujet.

L'analgésie est complétée mg. par mg. par la dextromoramide. La curarisation est adaptée avec le curare choisi au départ. En cas d'acte chirurgical particulièrement long et choquant, une injection de 10 mg à 15 mg de dropéridol est pratiquée après une heure et demi ou en fin d'intervention pour prévenir la réaction adrénurgique post-opératoire. A la sortie de la salle d'opération, le malade est placé sous respirateur de type SF 4. Il n'est extubé et renvoyé dans sa chambre que lorsque le contrôle de sa fréquence respiratoire, de sa ventilation/minute et de son volume courant d'une part, de son pouls, de sa tension artérielle, de sa coloration tégumentaire d'autre part, est satisfaisant. La ventilation artificielle post-opératoire permet ainsi au sujet d'éliminer les drogues, en particulier les analgésiques morphinomimétiques et les curares, sous contrôle permanent de façon à prévenir les accidents d'hypoxie-hypercapnie qui peuvent être à l'origine de complications sévères.

### b) Pour les interventions de courte durée

Nous administrons la séquence d'un neuroleptique, surtout le dropéridol et d'un analgésique morphinomimétique, soit la dextromoramide soit la phéno-péridine. Le plus souvent, les malades sont laissés en respiration spontanée.

Nous adjoignons dans les interventions abdominales nécessitant un bon relâchement musculaire l'utilisation d'un curare, la gallamine ou la di-allyl-nor-toxiférine.

## II - LES ADJUVANTS

### 1. Le dextran de poids moléculaire bas (40 000)

Il est utilisé en association avec le cocktail. Nous adjoignons trois ampoules d'hydergine dans chaque flacon de 500 ml. de dextran de poids moléculaire bas.

### 2. Un dérivé des ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE ou HYDERGINE

L'hydergine est commencée 48 heures avant l'intervention lorsque le malade rentre suffisamment tôt dans le service, à raison de 90 gouttes par jour, ceci particulièrement en chirurgie orthopédique. Le jour de l'intervention, elle est prescrite à la dose de 6 ampoules dont 3 dans le dextran de poids moléculaire bas et 3 dans un flacon d'un litre de soluté levulose à 10 %. La forme injectable à la même posologie est conservée jusqu'à la reprise du transit où la présentation en gouttes lui est substituée à la dose de 90 gouttes par jour en trois prises. La prescription de l'hydergine couvre selon la durée d'immobilisation du malade une période d'un mois à trois mois.

### 3. L'acétyl-salicylate de lysine

Il est prescrit à la posologie de 6 flacons-ampoules par jour pendant trois jours à compter du jour opératoire. La première injection est pratiquée dès le retour du malade dans sa chambre. Dans la journée, deux flacons-ampoules sont injectés en intra-musculaire, les quatre autres étant répartis par deux dans deux flacons de 1 litre de soluté levulose à 10 %.

## III - LES ELEMENTS DE SURVEILLANCE CLINIQUE

1. Nous utilisons les moyens de surveillance habituels portant en particulier sur la fonction cardio-circulatoire, la fonction respiratoire, la diurèse et l'état de conscience post-opératoire.

2. Mais nous avons plus spécialement deux soucis

a) L'efficacité de la protection per-opératoire et post-opératoire immédiate

L'examen clinique d'un sujet soumis à une agression doit permettre notamment de vérifier l'efficacité de la protection. Or, celle-ci a pour effet, entre autres, de maintenir un régime microcirculatoire efficace au niveau des téguments et du rein. L'examen du lit unguéal, la mesure des températures centrale et périphérique (qui tendent à s'égaliser), le contrôle continu de la diurèse sont donc des examens essentiels.

La pression artérielle (légèrement abaissée), la fréquence du pouls (ralentie) la pression veineuse (normalisée), la ventilation-minute (diminuée) doivent aussi être enregistrées fréquemment.

L'électrocardiogramme apporte un complément d'information avec des signes en rapport avec l'élévation du quotient Ki/ke.

Le rhéotome électronique mettrait en évidence une hyperexcitabilité, surtout musculaire.

L'efficacité de la protection peut aussi être testée par la mesure du rapport Na/K urinaire. La maladie post-agressive comporte, en effet, un certain nombre de perturbations neuro-endocriniennes et métaboliques complexes. Les modifications du métabolisme hydrominéral, les plus objectivables, sont essentiellement représentées par un déficit potassique et une rétention hydrosodée. En dehors d'un état dysmétabolique antérieur, d'une insuffisance rénale, ou d'un apport hydrosodé particulier, ce syndrome paraît en rapport avec un hyperaldostéronisme post-opératoire précoce et transitoire (COPE et LLAURADO) (1955). La traduction biologique la plus élémentaire est située au niveau de l'élimination urinaire où apparaît une diminution du rapport sodium/potassium (Na/K). Ainsi, une protection insuffisante pourra se manifester par une inversion du rapport Na/K. Ceci est surtout intéressant en chirurgie abdominale où la sanction est souvent un retard du transit intestinal.

#### b) La recherche d'une complication

Toute complication locale, hématome, suppuration, abcès, ou générale, infectieuse, ventilatoire par exemple, signifie que l'agression continue donc que la protection est insuffisante. Il est alors tout à fait logique de recourir à un autre moyen à but curatif et non plus préventif. Un retard dans la reprise du transit intestinal est ainsi un bon moyen de contrôle de la protection. Notre méthode est donc essentiellement clinique et non systématique.

## =====

## / XII - RESULTATS CLINIQUES /

## =====

### A/ LES MALADES

---

#### 1. Nombre

Notre travail s'est étendu sur une période de 1 an du 1er octobre 1971 au 30 septembre 1972. Nous avons appliqué notre protocole de prévention à 1127 malades.

#### 2. Age

Nous avons exclu de notre étude les malades ayant moins de 16 ans, pensant, à la lumière des statistiques que le risque thrombo-embolique était alors infime. Dans l'éventail de nos malades considérés, 172 ont entre 16 et 30 ans, 113 entre 30 et 40 ans, 197 entre 40 et 50 ans, 167 entre 50 et 60 ans, 242 entre 60 et 70 ans, 182 entre 70 et 80 ans, 53 entre 80 et 90 ans et 1 entre 90 et 100 ans.

#### 3. Sexe

Nous avons dénombré 583 femmes (pourcentage de 51,74 %) et 544 hommes (pourcentage de 48,26 %).

### B/ LES TYPES DE CHIRURGIE

---

Notre étude concerne la chirurgie générale. Nous avons exclu les malades en état de choc ou chez lesquels une agression était en cours, les malades ambulatoires ou hospitalisés pour une courte durée, les actes de petite chirurgie, les interventions réputées non thrombogènes, par exemple la chirurgie du membre supérieur.

Notre travail s'adresse donc à un éventail chirurgical très vaste comportant des interventions de chirurgie digestive, de chirurgie urologique, de chirurgie orthopédique, de chirurgie thoracique, de chirurgie cardio-vasculaire, de chirurgie oto-rhino-laryngologique.

Il intéresse aussi des interventions de durée très variable, allant de l'appendicectomie ou de la cure de hernie à la gastrectomie, de la menisectomie à la prothèse totale de hanche, de la cure d'hydrocèle à la prostatectomie ou à la néphrectomie.

Il englobe donc tous les types d'agression chirurgicale et couvre tous les risques.



## C - LES MODALITES DE L'ENQUETE

---

Nous avons colligés nos résultats cliniques à partir de deux sources de renseignements.

### 1. Le dossier d'observation du malade

tenu soigneusement à jour.

### 2. Une fiche d'enquête

remise au malade à sa sortie et renvoyée par celui-ci deux mois après l'intervention. Cette fiche lui demande s'il a présenté une embolie pulmonaire ou une phlébite des membres inférieurs. Toutes les fiches d'enquête nous sont revenues.

## D - LES RESULTATS GLOBAUX

---

Sur les 1 127 malades ayant reçu notre protocole de prévention, 73 ont reçu un traitement anti-coagulant soit 6,47 % du chiffre global.

## E - LES MALADES EXCLUS DE LA STATISTIQUE

---

Nous avons exclu de cette statistique 37 malades qui ont reçu un traitement anticoagulant systématique à l'héparine ou aux antivitamines K. Ce groupe représente 50,68 % des 73 malades soumis aux anticoagulants et 3,28 % du nombre total des malades auquel a été administré la prévention.

Il se répartit en deux catégories :

### 1. Dix-neuf malades ont été mis systématiquement à un traitement anticoagulant

a) soit parce qu'ils avaient reçu un traitement anti-coagulant avant l'intervention ; c'est le cas pour quatre malades dont deux à la suite d'une phlébite des membres inférieurs et deux à la suite d'un infarctus du myocarde.

b) soit parce qu'ils avaient au moment de l'intervention un traitement anticoagulant en cours. C'est le cas pour onze malades :

- . un malade avait présenté un infarctus pulmonaire récent,
- . six malades étaient à ce traitement à la suite d'un infarctus du myocarde,
- . un malade recevait cette thérapeutique pour une artérite sévère,
- . un malade présentait une cardiopathie emboligène,
- . deux malades venaient d'un autre établissement où avait été institué le traitement anticoagulant ; l'un avait subi récemment une prothèse totale de hanche et l'autre était immobilisé à la suite d'une fracture de fémur survenue lors d'un accident de la circulation.

c) soit parce qu'ils présentaient une maladie cardio-vasculaire sévère devant nécessiter la prescription d'un traitement tonicardiaque digitalique.

C'est le cas pour quatre malades dont trois présentaient une insuffisance cardiaque et un devait subir une désobstruction iliaque sur un terrain artérielle chargé.

2. Dix-huit malades ont reçu un traitement anticoagulant systématique à la demande du chirurgien, du médecin traitant ou à la leur.

a) Douze malades à la demande du chirurgien, surtout au début de notre expérimentation clinique :

- soit parce que celui-ci estimait le risque thrombo-embolique d'emblée trop important dans neuf cas dont quatre observations de stripping, une observation d'anastomose porto-cave, une observation de hernie hiatale, une observation de cure de hernie inguinale, une observation de tumeur adhérente au coccyx et une intervention pour cholécystite,

- soit dans trois circonstances parce que le chirurgien venant de l'extérieure ne connaissait pas parfaitement notre technique.

b) Un malade à la demande du médecin traitant qui souhaitait diminuer l'inquiétude de son patient.

c) Cinq malades à leur propre demande. Il s'agissait de malades pusillanimes ou sensibilisés par leur entourage au risque thrombo-embolique.

#### F - LES MALADES CONSIDERES DANS LA STATISTIQUE

Ayant donc éliminé de notre étude dix-neuf hommes et dix-huit femmes, notre statistique comprend 1 090 malades, soit 565 femmes (pourcentage de 51,83 %) et 525 hommes (pourcentage de 48,17 %). Sur ce lot considéré, trente-six malades ont reçu un traitement anticoagulant soit un pourcentage de 3,30 % : un premier groupe concerne les malades mis à ce traitement parce qu'une complication révélait une agression nouvelle ou parce que l'agression continuait. Ce traitement entre dans le cadre de notre technique et comprend 22 malades.

un deuxième groupe concerne les échecs c'est-à-dire les complications thrombo-emboliques enregistrées. Il comprend 14 malades.

#### G - LES MALADES MIS A UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS LE CADRE DE NOTRE

##### TECHNIQUE

1. Nous avons institué chez onze malades, soit un pourcentage de 1,01 %, de propos délibéré un traitement anti-coagulant curatif sans que l'un quelconque de ces patients ne présente l'une des localisations de la maladie thrombo-embolique post-opératoire. Dans chaque cas, nous avons pensé qu'une complication locale entretenait l'agression, rendait la protection jusqu'alors apportée insuffisante et risquait de déclencher secondairement le processus irréversible de la maladie thrombo-hémorragique post-agressive.

Parmi ces onze points :

• cinq ont présenté un hématome

- Mme G..... Jeanne, âgée de 62 ans et Mme G.... Victorine âgée de 68 ans, après une hystéropexie.

- Mme M.... Marinette, âgée de 37 ans, après une ovariectomie

- M. T..... Marius âgé de 63 ans, après mise en place d'une broche transcalca-néenne.

- M. D.... Francisque, âgé de 60 ans, après une cure de hernie inguinale.

. Trois ont présenté une suppuration profonde

- Mme B.... Jeanine, âgée de 36 ans, après un stripping.

- M. B..... Léon âgé de 65 ans, après une anastomose cholédoco-duodénale.

- M. L..... Basile, âgé de 55 ans, après une résection du colon sigmoïde.

. Un a présenté un retard de transit

- M. T.... Joseph, âgé de 66 ans, après une cystectomie totale.

. Un malade a été traité dans le cadre d'une prophylaxie de coagulopathie de consommation

- M. S... Pierre, âgé de 51 ans, à la suite d'une cholecystectomie pratiquée pour une cholecystite suppurée.

. Une malade, hysterectomisée, Mme S... Anna, âgée de 48 ans, présentait à l'intervention un volumineux hématome de la base du ligament large.

2. Nous avons prescrit un traitement anticoagulant dans le doute à onze malades, soit un pourcentage de 1,01 %, parce qu'ils présentaient l'un et l'un seulement, des signes fonctionnels thoraciques ou périphériques de la maladie thrombo-embolique post-opératoire, sans que nous n'ayons jamais pu obtenir de preuves cliniques ou para-cliniques et en particulier radiologiques, au moment du premier examen et ultérieurement dans l'évolution.

. Un malade, M..... Jean, âgé de 39 ans, a présenté des crachats sanglants simulant un infarctus pulmonaire, après une cure de hernie. Il semble qu'il s'agissait en fait d'une épistaxis déglutie.

. Sept malades ont accusé des douleurs du mollet sans qu'une mensuration comparative des deux mollets n'ait laissé apparaître de différence, sans température, sans accélération du pouls, sans douleur transmise à la dorsiflexion du pied, sans induration locale ni adénopathie satellite du creux inguinal.

- Mme C... Marcelle, âgée de 48 ans, après une ovariectomie,

- Mme V... Antoinette, âgée de 71 ans, après une cholecystectomie,

- Mme D... Benoîte, âgée de 74 ans, après une cure de hernie crurale,

- Mme C... Laurentine, âgée de 65 ans, après une lymphadénectomie,

- Mme J... Elise, âgée de 48 ans, après une appendicectomie,

- Mme M... Josette, âgée de 39 ans, après un stripping,

- Mme S... Andrée, âgée de 37 ans, après une intervention associant Dragstedt et pyloroplastie.

. Une malade a présenté un oedème isolé du mollet : Mme C... Christiane, âgée de 42 ans, après une laparotomie sans exérèse pour néoplasme pancréatique.



. Deux malades se sont plaintes de points de côté thoracique

- l'une avec fièvre, Mme B... Gabrielle, âgée de 71 ans, après une hystéropexie
- l'autre sans fièvre, Mme G... Thérèse, âgée de 49 ans, après une hystérectomie.

Les examens cliniques et radiologiques ont été dans les deux cas négatifs.

H - LES ECHECS OU COMPLICATIONS THROMBO-EMBOLIQUES

Nous avons enregistré quatorze échecs soit un pourcentage de 1,28 % de nos malades. Ces accidents ont touché neuf femmes soit un pourcentage de 64,29 % et cinq hommes soit un pourcentage de 35,71 %. Ces chiffres laissent apparaître par rapport aux pourcentages globaux des malades considérés, une nette prédominance de survenue des accidents thrombo-emboliques dans le sexe féminin.

Ces échecs se répartissent en :

- six infarctus pulmonaires, soit un pourcentage de 0,55 % de l'ensemble des malades, intéressant cinq femmes soit 83,33 % et un homme soit 16,66 %,
- six phlébites, soit un pourcentage de 0,55 % de l'ensemble des malades, intéressant trois femmes et trois hommes soit 50 % pour chaque sexe,
- . une coagulopathie de consommation soit un pourcentage de 0,09 % de l'ensemble des malades, survenue chez un homme,
- . une embolie artérielle aigüe soit un pourcentage de 0,09 % de l'ensemble des malades, survenue chez une femme.

1. LES OBSERVATIONS

a) six infarctus pulmonaires. Ils concernent :

. Trois observations de chirurgie gynécologique

- Mme M.... Marie, âgée de 62 ans, avait subi une hystéropexie. Cette malade, sans antécédents pathologiques particuliers, a présenté dans les suites une sciatique puis un point de côté thoracique gauche avec température à 38°5, sans toux ni expectoration. La radiographie pulmonaire pratiquée objective un discret épanchement pleural gauche non ponctionné. Un traitement à l'héparinate de calcium est institué du 8e au 15e jour post-opératoire. Le point de côté thoracique gauche disparaît rapidement. Il n'y a pas d'expectoration hémoptoïque. La température revient à la normale en quarante huit heures.

- Mme T... Marie, âgée de 52 ans, avait subi une hystérectomie. Cette malade sans antécédents notables, présente le 13e jour post-opératoire un point de côté thoracique gauche. Le 14e jour, l'examen clinique objective une obscurité respiratoire de la base thoracique sans adventices. La radiographie pulmonaire montre une diminution de la transparence à gauche. Le 15e jour, la ponction pleurale ramène un liquide hématique. En outre, cette malade est fébrile depuis l'intervention et présente probablement un hématome profond. Elle reçoit un traitement anticoagulant du 15e au 45e jour post-opératoire à l'héparinate de calcium. A la fin de cette thérapeutique, l'épanchement pleural de la base gauche a bien régressé. La malade sort en bon état.



- Mme D... Marie-Gabrielle, âgée de 52 ans, avait subi une hystérectomie. Cette malade, sans passé pathologique particulier, avait eu des suites immédiates simples. Le 3e jour après sa sortie, elle présente un point de côté thoracique droit avec température à 39°. Elle n'émet pas de crachats. Un traitement à l'héparine de calcium est institué. Il est à noter, dans ce cas précis, qu'une erreur de prévention a été commise. Cette malade avait en effet reçu de l'acétylsalicylate de lysine pendant une seule journée et une dose d'hydergine insuffisante. Les suites furent simples.

#### . Une observation de chirurgie cholédocienne

Mme F... Huguette, âgée de 37 ans, présente un point de côté thoracique gauche. Les signes cliniques et radiologiques sont à droite où il existe un petit épanchement séro-sanglant, qui est ponctionné, avec surélévation de la coupole diaphragmatique. Un traitement anticoagulant à l'héparinate de calcium est prescrit. La malade sort en bon état.

#### . Une observation de chirurgie orthopédique

M. V... Louis, âgé de 55 ans, avait subi une patellectomie. Le 21e jour post-opératoire, il présente une douleur thoracique droite accompagnée le lendemain de crachats hémoptoïques. Un traitement anticoagulant à l'héparinate de calcium est prescrit du 21e au 33e jour post-opératoire. L'évolution est satisfaisante.

#### . Une observation concernant une amputation de jambe

Mme F.... Claudine, âgée de 82 ans, était une artéritique diabétique qui présentait une gangrène des orteils et du talon droit. Le 8e jour post-opératoire, elle se plaint d'un point de côté thoracique droit. La radiographie pulmonaire objective une réaction pleurale de la base droite. Un traitement anticoagulant commencé à l'héparinate de calcium puis continué par le dicoumarinyl acétate d'éthyle améliore la situation.

### B) Six phlébites des membres inférieurs, concernant :

#### . trois interventions de chirurgie des voies biliaires

- Mme R. .... Fleurine, âgée de 81 ans, avait subi une cholecystectomie. Le 12e jour post-opératoire, elle se plaint d'une douleur du mollet gauche qu'elle ressentait depuis 3 à 4 jours. Il existe, par ailleurs, un oedème du membre inférieur gauche qui prend le godet. Traitement anticoagulant à l'héparinate de calcium - Guérison.

- Mme D... Fernande, âgée de 62 ans, avait subi une cholecystectomie. Le 12e jour post-opératoire, on note l'apparition d'un fébricule. La malade se plaint d'une douleur du mollet gauche. L'examen du membre inférieur gauche retient un discret oedème malléolaire. Un traitement à l'héparinate de calcium est institué du 12e au 19e jour post-opératoire. Le relais est pris par la phényl-indane dione le 18e jour. Le 21e jour, la malade accuse des douleurs très violentes dans l'aîne gauche. Tout le membre inférieur gauche est odématié, tendu, douloureux, de coloration cyanique. L'artère fémorale ne bat que très faiblement. Il s'agit d'une phlegmatia caerulea pour laquelle on reprend aussitôt l'héparinate de calcium qui est maintenu jusqu'au 36e jour : on constate une diminution progressive des douleurs. La coloration du

membre inférieur gauche devient plus normale mais l'oedème persiste. Le relais thérapeutique est pris à nouveau par la phényl-indane dione le 35 e jour et le lever est autorisé le 37e jour. Mais les douleurs reprennent. Elles s'estompent lentement par le repos au lit. Le lever est autorisé de nouveau le 44e jour. L'amélioration est lente mais le membre inférieur gauche reste augmenté de volume lors du départ le 47e jour post-opératoire.

- M. V... Auguste, âgé de 71 ans, avait subi une cholédoco-duodénostomie. Le 4e jour post-opératoire, ce malade présente un frisson avec petit état de choc et installation d'une température à grandes oscillations. Le 8e jour, au matin, le malade accuse une douleur brutale dans le talon et le mollet droit lors du lever avec température à 38°4, pouls accéléré à 116/minute. Un traitement à l'héparinate de calcium est entrepris. La température revient à la normale dès le lendemain. Les douleurs du membre inférieur droit s'estompent en cinq à six jours. Il n'y a pas d'oedème. Le traitement à l'héparinate de calcium est maintenu pendant dix jours. Le malade sort en bon état, ne souffrant plus.

#### . Deux interventions de chirurgie urologique

- M. B..... Michel, âgé de 71 ans, a présenté une phlébite du membre inférieur gauche au décours d'une néphrectomie pour néoplasme. Un traitement à l'héparinate de calcium est entrepris. Parallèlement, on observe une altération progressive de l'état général avec constitution d'une grosse collection oedémateuse de la région thoracique gauche et lombaire gauche. Le malade évolue vers l'anorexie et la cachexie progressive. On a l'impression que le processus néoplasique évolue de façon inéluctable. Le décès intervient trente trois jours après l'intervention.

- M. D.... Pierre, âgé de 65 ans, avait subi une prostatectomie. Le 11e jour post-opératoire, le malade se plaint d'une douleur du mollet gauche dont il souffre depuis 48 heures. La pression du mollet est douloureuse. Le mollet est douloureux à la dorsi-flexion du pied. Il n'y a pas d'accélération du pouls. Les mensurations donnent : 35,5 cm pour le mollet gauche et 32,5 cm pour le mollet droit. Le malade est mis au traitement anticoagulant à l'héparinate de calcium. Par ailleurs, on note une suppuration pariétale, une incontinence et une infection urinaire au staphylocoque doré pathogène qui auraient mérité l'institution plus précoce du traitement anticoagulant.

#### . Une intervention de chirurgie intestinale

- Mme T.... Marie, âgée de 72 ans avait subi une résection colique. Les suites immédiates avaient été sub-fébriles. Le transit avait repris au 7e jour. Le 13e jour, la malade se plaint d'une douleur du mollet droit et du talon avec douleur provoquée à la dorsi-flexion du pied. Le fébricule persiste depuis l'intervention. Un traitement à l'héparinate de calcium est pratiqué pendant 12 jours. La douleur du mollet a disparu au bout de quelques jours.

#### c) Une coagulopathie de consommation

- M. G..... Joseph, âgé de 79 ans, avait subi une prostatectomie. Ce malade n'avait pas d'antécédents pathologiques notables. Le chirurgien avait pu réaliser l'énucléation facile d'un adénome de 90 g. Mais, était apparu aussitôt un saignement considérable difficile à contrôler.

L'hémorragie reprend dans les suites post-opératoires immédiates à 14 heures entraînant une chute tensionnelle à 5. Transfusions et perfusions de soluté glucosé à 30 % rétablissent temporairement la situation. Quand on voit le malade à 15 heures, la tension artérielle est à 7, l'hémorragie abondante mais de nombreux caillots. A 17 heures, reprise de l'hémorragie, mais cette fois sans caillot et le sang donne un aspect laqué au niveau de la plaie opératoire. L'hémorragie est de plus en plus importante. On pense à un syndrome thrombo-hémorragique.

A 18 heures, on fait un temps de coagulation globale qui est à 6 minutes, mais le caillot est pauvre et très fragile, sans qu'il s'agisse de lyse véritable.

En même temps, des examens sont demandés :

- taux de prothrombine,
- numération de plaquettes,
- taux de fibrinogène,
- test de Von Kauka ou temps de lyse des euglobulines.

Sont administrés : 1 000 000 unités d'iniprol.

4 g. d'acide epsilon amino caproïque

sans réduction notable du saignement. Les transfusions sont continuées.

A 20 heures, au vu des résultats :

- taux de prothrombine : 32 %,
- plaquettes 125 000,
- fibrinogène : 0,91 g/l,
- test de Von Kaula négatif.

On pense qu'il s'agit d'une coagulopathie de consommation. Malheureusement, nous n'avons pratiqué ni temps de thrombine ni mis en évidence secondairement de syndrome de défibrination pour fixer le stade exact de l'évolution du trouble de coagulation.

Sont administrés :

fibrinogène : 2,5 g à 21 heures le jour de l'intervention,  
2,5 g à 9 heures le lendemain.

héparine : 50 mg à 21 heures le jour de l'intervention,  
50 mg à 2 heures le lendemain.

Une transfusion de 800 cc. de sang frais est pratiquée au cours de la première nuit post-opératoire.

A 23 heures, le jour de l'intervention, l'hémorragie se tarit.

Le lendemain, à 8 heures, un nouveau bilan est fait :

- taux de prothrombine : 61 %
- plaquettes : 190 000
- fibrinogène : 4,50 g/l.

Test de Von Kaula négatif car temps de lyse des euglobulines supérieur à 120 minutes. Le traitement à l'héparine est maintenu 10 jours. Les suites ont été simples par ailleurs, notamment les urines étaient stériles après ablation de la sonde.



#### d) Une embolie artérielle aigue

Mme C.... Louise, âgée de 82 ans, avait subi une cholecystectomie. Cette malade, en mauvais état général, était porteuse d'une insuffisance cardiaque. Au 12e jour post-opératoire, la malade présente une embolie artérielle aigue. Etant donné le contexte clinique, on s'abstient de pratiquer une désoblitération. Le traitement anticoagulant à l'héparinate de calcium échoue. La malade est amputée mais décède le 15e jour post-opératoire.

### 2. Les commentaires

- Nous n'avons observé aucune embolie pulmonaire grave mortelle.
- Il s'agissait chaque fois d'infarctus pulmonaires localisés qui ont tous réagi rapidement au traitement anticoagulant. La chirurgie gynécologique a fourni 50 % des malades ayant présenté ensuite un infarctus pulmonaire. L'âge moyen de ces malades est de 57 ans.
- La chirurgie des voies biliaires intervient dans 50 % des cas dans l'étiologie de la survenue des phlébites des membres inférieurs. La chirurgie urologique est comptée dans 33,33 % des cas. Enfin, la chirurgie intestinale représente 16,66 % des cas. L'âge moyen de ces malades est de 72 ans.
- L'âge moyen de l'ensemble des malades ayant présenté des complications thrombo-emboliques est de 66 ans et demi.
- A noter qu'une variation technique est intervenue en cours d'étude. Les chirurgiens n'autorisaient plus à compter d'avril 1972 le lever précoce pour la chirurgie colique et rectale ainsi que pour les cures de hernie. Cette modification n'a eu aucune incidence particulière sur le déroulement de notre étude.
- Notre étude fait ressortir la primauté de la chirurgie des voies biliaires dans l'étiologie de la survenue des accidents de la maladie thrombo-hémorragique post-agressive avec un pourcentage de 47,61 %. La chirurgie gynécologique et la chirurgie urologique interviennent chacune dans 21,42 % des cas. La chirurgie intestinale, la chirurgie orthopédique et la chirurgie d'amputation participent chacune pour 7,14 % des cas.
- Nous avons retenu deux cas d'échecs qui sont discutables. Il s'agissait dans le premier cas d'une malade en insuffisance cardiaque et sous traitement digitalique. L'embolie artérielle aigüe qu'elle a présenté n'a-t-elle pas eu sa source dans une thrombose intra-cardiaque pré-existante ? Le deuxième cas, celui de ce malade ayant subi une néphrectomie pour néoplasme dans un terrain cachectique peut entrer dans le cadre des phlébites cancéreuses.

Dans les autres cas d'échecs, est parfois intervenue une insuffisance d'analyse des signes cliniques à la recherche d'une complication telle qu'un hématorraxe, une suppuration, un retard de transit, une persistance d'hémorragie non contrôlée. En effet, devant une agression nouvelle ou la persistance de l'agression, notre prévention devient insuffisante et doit être alors envisagée un traitement curatif aux anti-coagulants.

L'absence d'embolie pulmonaire grave mortelle dans notre étude est un élément intéressant, mais sans doute eut-elle été plus démonstrative si notre statistique avait comporté 3 000 cas.



| TYPE DE<br>CHIRURGIE       | NOMBRE<br>TOTAL<br>DE<br>MALADES | NOMBRE<br>TOTAL<br>D'ECHECS | POUR-<br>CENTAGE<br>GLOBAL | INFARCTUS<br>PULMONAIRE |                  | PHLEBITES       |                  | EMBOLIE<br>ARTERIELLE<br>AIGUE |                  | COAGULOPATHIE   |                  | POURCENTAGE<br>PAR RAPPORT<br>AU NOMBRE<br>D'ECHECS |
|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------|-----------------|------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------------------|
|                            |                                  |                             |                            | NOMBRE<br>TOTAL         | POUR-<br>CENTAGE | NOMBRE<br>TOTAL | POUR-<br>CENTAGE | NOMBRE<br>TOTAL                | POUR-<br>CENTAGE | NOMBRE<br>TOTAL | POUR-<br>CENTAGE |                                                     |
|                            |                                  |                             |                            |                         |                  |                 |                  |                                |                  |                 |                  |                                                     |
| CHIRURGIE<br>GYNECOLOGIQUE | 116                              | 3                           | 2,58 %                     | 3                       | 50 %             |                 |                  |                                |                  |                 |                  | 21,42 %                                             |
| CHOLECYSTECTOMIES          | 125                              | 3                           | 2,40 %                     |                         |                  | 2               | 33,33 %          | 1                              | 100 %            |                 |                  | 33,33 %                                             |
| CHIRURGIE<br>HOLEDOCIENNE  | 29                               | 2                           | 6,89 %                     | 1                       | 16,66%           | 1               | 16,66 %          |                                |                  |                 |                  | 14,28 %                                             |
| PROSTATECTOMIES            | 45                               | 2                           | 4,44 %                     |                         |                  | 1               | 16,66 %          |                                |                  | 1               | 100%             | 14,28 %                                             |
| CHIRURGIE<br>INTESTINALE   | 92                               | 1                           | 1,08 %                     |                         |                  | 1               | 16,66 %          |                                |                  |                 |                  | 7,14 %                                              |
| ATELECTOMIE                | 5                                | 1                           | 20,00 %                    | 1                       | 16,66%           |                 |                  |                                |                  |                 |                  | 7,14 %                                              |
| AMPUTATIONS                | 6                                | 1                           | 16,66 %                    | 1                       | 16,66            |                 |                  |                                |                  |                 |                  | 7,14 %                                              |
| CHIRURGIE<br>UROLOGIQUE    | 38                               | 1                           | 2,63                       |                         |                  | 1               | 16,66 %          |                                |                  |                 |                  | 7,14 %                                              |

AU TOTAL,

| TYPE DE CHIRURGIE         | NOMBRE D'ECHECS | POURCENTAGE PAR RAPPORT<br>AU NOMBRE TOTAL DE 14 ECHECS |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------|
| CHIRURGIE VOIES BILIAIRES | 5               | 47,61 %                                                 |
| CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE   | 3               | 21,42 %                                                 |
| CHIRURGIE UROLOGIQUE      | 3               | 21,42 %                                                 |
| CHIRURGIE INTESTINALE     | 1               | 7,14 %                                                  |
| CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE    | 1               | 7,14 %                                                  |
| CHIRURGIE AMPUTATIONS     | 1               | 7,14 %                                                  |

|                           | 16-30 | 30-40 | 40-50 | 50-60 | 60-70 | 70-80 | 80-90 | 90-100 | TOTAL |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| CHIRURGIE DE L'ESTOMAC    | 2     | 7     | 12    | 11    | 19    | 16    | 6     |        | 73    |
| CHIRURGIE DE L'INTESTIN   | 2     | 4     | 3     | 13    | 38    | 27    | 4     | 1      | 92    |
| CHIRURGIE DU CHOLEDOQUE   |       | 1     | 1     | 3     | 8     | 12    | 4     |        | 29    |
| CHIRURGIE DE LA VESICULE  | 3     | 12    | 38    | 22    | 30    | 15    | 5     |        | 125   |
| CHIRURGIE DU PANCREAS     |       |       | 1     | 2     | 2     |       |       |        | 5     |
| SPLENECTOMIES             | 1     |       | 2     |       | 1     |       |       |        | 4     |
| T. DU FOIE                |       |       |       | 1     | 1     |       |       |        | 2     |
| OEOPHAGES                 | 2     |       |       | 1     | 1     |       |       |        | 4     |
| APPENDICECTOMIES          | 80    | 16    | 17    | 5     | 23    | 8     |       |        | 149   |
| CURES DE HERNIE           | 14    | 10    | 14    | 22    | 25    | 29    | 9     |        | 123   |
| ABCES SOUS PHRENIQUES     |       |       | 2     |       |       |       |       |        | 2     |
| SYMPATHECTOMIES LOMBAIRES |       |       |       |       | 3     | 2     |       |        | 5     |
| TUMEUR SUPRA ILIAQUE      |       | 1     |       |       |       |       |       |        | 1     |
| KYSTES SACRO-COCCYGIENS   | 5     |       |       |       |       |       |       |        | 5     |
| PORTO-CAVES               |       |       |       |       | 1     | 1     |       |        | 2     |
| LIGATURE CROSSE SAPHENE   |       | 1     |       |       |       |       |       |        | 1     |
| CATARACTES                |       |       |       | 1     | 1     | 2     |       |        | 4     |
| O.R.L.                    |       |       |       |       | 1     | 1     |       |        | 2     |
| THYROÏDES                 | 2     | 1     | 3     | 4     | 4     | 5     |       |        | 19    |
| THORACIQUES               | 2     | 2     | 3     | 4     | 2     | 1     |       |        | 14    |
| SYMPHYSE PERICARDE        |       |       |       |       | 1     |       |       |        | 1     |
| VARICES                   | 4     | 11    | 12    | 5     | 2     |       |       |        | 34    |
| CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE   | 7     | 13    | 42    | 24    | 20    | 7     | 3     |        | 116   |
| SEINS                     |       |       |       | 1     | 1     | 1     |       |        | 3     |
| CHIRURGIE UROLOGIQUE      | 1     | 3     | 8     | 7     | 10    | 7     | 2     |        | 38    |
| PROSTATECTOMIES           |       |       |       | 3     | 16    | 19    | 7     |        | 45    |
| AMPUTATIONS               | 1     |       |       |       | 1     |       | 4     |        | 6     |
| CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE    | 45    | 29    | 32    | 27    | 22    | 21    | 10    |        | 186   |
| T O T A U X               | 171   | 111   | 190   | 156   | 233   | 174   | 54    | 1      | 1090  |

|                                      |    |                                |     |
|--------------------------------------|----|--------------------------------|-----|
| PROTHESES TOTALES DE HANCHE .....    | 8  | CURETAGES OSTEOMYELITIS .....  | 9   |
| PROTHESES DE MOORE .....             | 3  | PERFORATION DE BEC .....       | 1   |
| GONIO-TORNIER + COL FEMUR .....      | 11 | METATARSES .....               | 4   |
| OSTEOSYNTHESE FEMUR .....            | 6  | COCCYX .....                   | 2   |
| OSTEOSYNTHESE JAMBE .....            | 11 | FIXATEUR EXTERNE .....         | 1   |
| OSTEOSYNTHESE CHEVILLE .....         | 3  | OPERATION DE MILCH .....       | 2   |
| HALLUX VALGUS .....                  | 12 | PIED .....                     | 2   |
| MENISCECTOMIES .....                 | 38 | BOELHER .....                  | 1   |
| SUTURES TENDONS { d'ACHILLE .....    | 6  | CROSS LEG .....                | 2   |
| { JAMBIER ANTERIEUR..                | 1  | BIOPSIE PUBIS .....            | 1   |
| REINSERTION TENDON ROTULE .....      | 2  | ONGLES INCARNES .....          | 1   |
| ORTEILS EN MARTEAU .....             | 2  | REFECTION LIGAMENTS .....      | 1   |
| SUTURE FASCIA LATA .....             | 1  | TIBIO-TARSIENNE .....          | 3   |
| OPERATION D'EMSLIE .....             | 5  | CALCANEUM .....                | 2   |
| ABLATION PLAQUE VIS-MATERIEL         |    | BROCHE TRANS-CALCANEENE .....  | 1   |
| OSTEOSYNTHESE .....                  | 9  | CURE PSEUDARTHROSE JAMBE ..... | 1   |
| PLATEAU TIBIAL .....                 | 1  | HUMERUS .....                  | 1   |
| OSTEOTOMIE DE DEROTATION .....       | 3  | OSTEOTOMIE TROCHANTER .....    | 1   |
| PATELLECTOMIES + REDUCTIONS FRACTURE | 5  | OSTEOTOMIE FEMUR .....         | 1   |
| { TIBIA .....                        |    | GREFFE TIBIALE .....           | 1   |
| { CREUX POPLITE } .....              | 3  | OSTEOTOMIE TIBIA .....         | 1   |
| { VASTE EXTERNE } .....              |    |                                |     |
| KYSTES .....                         |    | TOTAL ....                     | 186 |
| HYGROMA DU GENOU .....               | 3  |                                |     |
| EPAULES .....                        |    |                                |     |
| { SYNTHSE .....                      |    |                                |     |
| { CAPSULOTOMIE .....                 | 3  |                                |     |
| { Opération BANKHART } .....         |    |                                |     |
| HERNIE DISCALE .....                 | 1  |                                |     |
| { SYNTHSE .....                      | 3  |                                |     |
| { BIOPSIE .....                      | 2  |                                |     |
| { SYNOVECTOMIE .....                 | 1  |                                |     |
| { LIGAMENT .....                     | 1  |                                |     |
| { CICATRICE .....                    | 1  |                                |     |
| OLECRANE SYNTHSE .....               | 1  |                                |     |

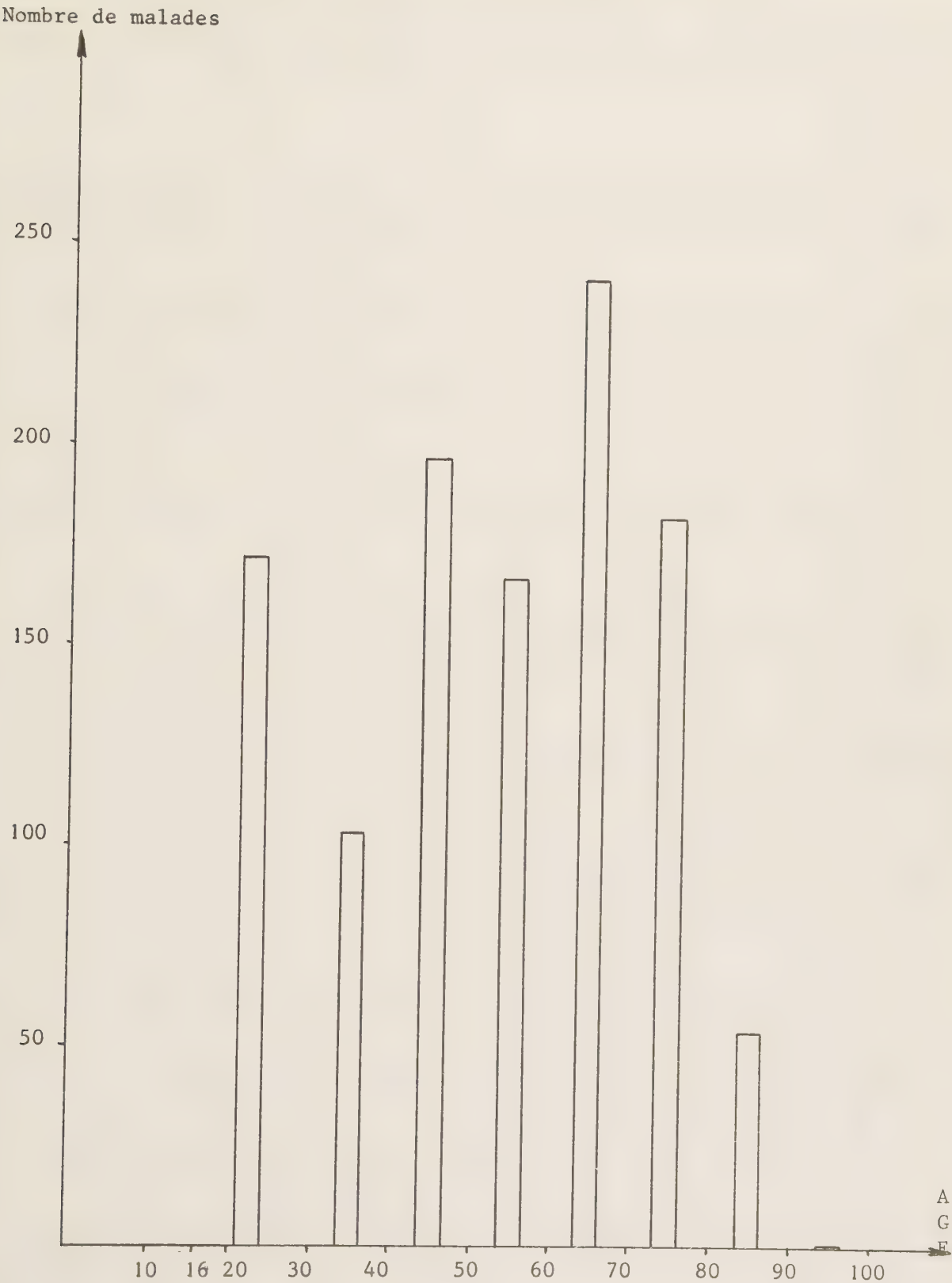
1 accident, soit un pourcentage de 0,53 %  
(un infarctus pulmonaire pour une  
patellectomie)



TABEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS GLOBAUX

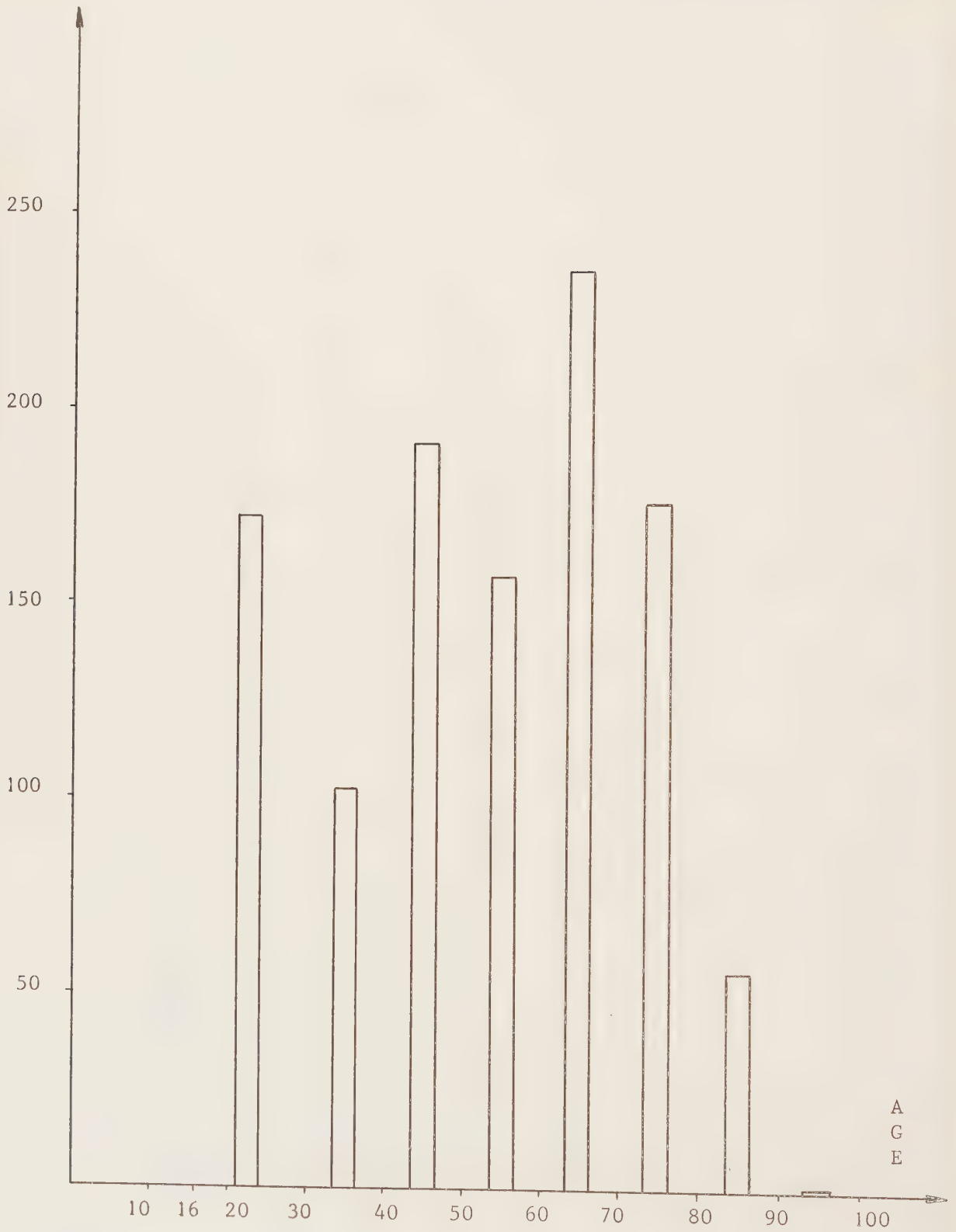
|                                                                   |      |         |
|-------------------------------------------------------------------|------|---------|
| MALADES AYANT RECU NOTRE PREVENTION .....                         | 1127 |         |
| TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS .....                                  | 73   |         |
| TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS SYSTEMATIQUES DONC EXCLUSION .....     | 37   |         |
| DONC,                                                             |      |         |
| MALADES CONSIDERES DANS NOTRE STATISTIQUE .....                   | 1090 |         |
| TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS RESTANTS .....                         | 36   | 3,30 %  |
| TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS DANS LE CADRE DE NOTRE TECHNIQUE ..... |      |         |
| - DEVANT L'APPARITION D'UNE NOUVELLE AGRESSION .....              | 11   | 2,02 %  |
| - DEVANT LA PERSISTANCE DE L'AGRESSION .....                      | 11   | 1,01 %  |
| ECHECS .....                                                      | 14   | 1,28 %  |
| EMBOLIE PULMONAIRE GRAVE MORTELLE .....                           | 0    | 0,55 %  |
| INFARCTUS PULMONAIRES.....                                        | 6    | 0,55 %  |
| PHLEBITES .....                                                   | 6    | 0,091 % |
| COAGULOPATHIE DE CONSOMMATION .....                               | 1    | 0,091 % |
| EMBOLIE ARTERIELLE AIGUE .....                                    | 1    |         |

MALADES AYANT RECU LA PREVENTION



MALADES CONSIDERES DANS LA STATISTIQUE

Nombre de malades



=====  
 / 'XIII - LES MODIFICATIONS DE LA COAGULABILITE /  
 / DANS LES SUITES OPERATOIRES NORMALES /  
 =====

A-L'étude de la coagulation durant la période post-opératoire montre que l'acte chirurgical induit une hypercoagulabilité globale tant structurale que chronométrique, véritable maladie post agressive.

1. L'hypercoagulabilité chronométrique, liée sans aucun doute aux trombo-plastines tissulaires et au facteur III libérés au cours de l'agression est mise en évidence sur le thromboélastogramme sur plasma riche en plaquettes. Elle apparaît dès les premiers jours et atteint son maximum vers le 8e-9e jour. Et tend à disparaître régulièrement à la fin de la 2e semaine post-opératoire. Les résultats apportés par C.J. PEROT et obtenus par le thrombo-élastogramme sur plasma riche en plaquettes objectivent :

- une diminution de  $r + k$  qui apparaît dès le lendemain de l'intervention et atteint lentement son maximum de diminution (50 %) vers le 9e-10e jour. Progressivement  $r + k$  tend alors à revenir à son chiffre de départ vers le 15e jour.
- Une augmentation en valeur absolue de  $am$ . Les progression est lente les 2 - 3 premiers jours. Ensuite,  $am$  augmente rapidement pour atteindre le maximum vers le 9e, 10e jour. Son retour à la normale est rapide et le 15e jour, les résultats ont peu de signification.
- Une augmentation progressive de l'indice de coagulation d'AUDIER pendant les 9 - 10 premiers jours de la période post-opératoire ; cette montée atteint 100 % le 9e jour. Ensuite l'indice de coagulation d'AUDIER tend à se normaliser vers le 15e jour où il est encore en augmentation de 20 %.

Ainsi les constantes  $r + k$ ,  $am$ , indice de coagulation d'AUDIER montrent une hypercoagulabilité chronométrique qui atteint son apogée vers le 9e jour. Dans la deuxième semaine post-opératoire, cette hypercoagulabilité chronométrique tend à se réduire.

2. L'hypercoagulabilité structurale de cette période est objectivée par l'étude du thromboélastogramme sur sang total. Cette hypercoagulabilité de structure est liée à l'élévation des plaquettes, responsables aussi de l'hypercoagulabilité chronométrique, et à l'augmentation de la concentration en fibrinogène du sang. Elle est de plus influencée par les variations, surtout en diminution de l'hématocrite. L'hypercoagulabilité structurale est nettement apparente dès le 3e jour et persiste de façon très importante pendant les 15 premiers jours post-opératoires. Les résultats fournis par le thromboélastogramme sur sang total objectivent :

- une augmentation en valeur absolue de  $am$  dès le 1er jour atteignant progressivement son maximum au 5e jour.  $am$  reste très élevé du 5e au 10e jour et régresse lentement ; son augmentation est encore importante à la fin de la 2e semaine,



- une augmentation rapide de l'indice de potentiel thrombo-dynamique du sang de RABY, atteignant son maximum au 5e jour (120 % de variation en plus). Après une phase de variation constante (120 à 100 %) s'étendant du 5e au 10e jour, l'indice de potentiel thrombodynamique du sang de RABY décroît lentement pour représenter cependant 30 % le 15e jour.

Cette hypercoagulabilité structurale est fonction :

- des plaquettes : C.J. PEROT a observé durant l'intervention et pendant les premières 24 heures, une diminution du nombre des plaquettes. Ce déficit atteignant 10 % correspond vraisemblablement aux plaquettes emprisonnées dans les mailles du caillot de la réaction harmonieuse et localisée de l'hémostase. Après ces 24 heures, le nombre des plaquettes s'élève pendant une dizaine de jours. Cette progression apparaît constante avec une variation de plus de 100 % (130 % au 10e jour, 125 % au 11e jour). On assiste alors à une diminution relativement rapide puisqu'au 15e jour, l'augmentation n'est plus que de 30 %,

- de la concentration en fibrinogène du sang :

La variation est différente de celle des plaquettes. Dès le lendemain de l'acte chirurgical, le taux de fibrinogène augmente rapidement et atteint son maximum au 5e jour. La baisse de la fibrinémie est plus ou moins rapide. Ses variations au décours de la maladie post-opératoire ont paru influencées par l'évolution clinique et l'apparition de complications comme l'infection.

- d'une diminution de l'hématocrite :

Ce facteur n'est pas facile à objectiver. Les pertes sanguines per-opératoires sont en effet compensées. C.J. PEROT a noté pour la plupart des malades le lendemain de l'intervention un taux voisin de 40 %.

B- L'agression chirurgicale déclenche une accélération du processus physiologique de coagulation et, par suite, de celui de la fibrinolyse réactionnelle. Il en résulte donc une accélération de la consommation des facteurs aussi bien de coagulation que de lyse.

Les désordres qui en découlent peuvent être répartis en deux périodes :

- la première est représentée par une phase de consommation, elle va de quelques heures à deux jours environ.
- La seconde, par une phase de rétablissement du taux des différents facteurs consommés.

## I - PHASE DE CONSOMMATION

Elle est caractérisée par un hyperfonctionnement du système coagulant dû à des excitations extérieures qui se joignent aux excitations physiologiques. Ces excitations sont représentées, par exemple, par la libération de facteurs tissulaires, parmi lesquels des thromboplastines. Certains tissus, tels que le tissu vasculaire, le tissu pulmonaire libèrent davantage de thromboplastines. La chirurgie des voies biliaires stimulant le pancréas, libère des enzymes pancréatiques en excès qui lors de leur passage dans le sang déterminent une hypercoagulation qui s'ajoute à celle déjà induite par les thromboplastines.

A cet exacerbation du système enzymatique de la coagulation, répond à son tour une exacerbation du système fibrinolytique qui hydrolyse, au fur et à mesure, la fibrine qui se forme permettant la conservation d'un équilibre qui assure la fluidité du sang. Il y a donc pendant cette phase une consommation exagérée de l'ensemble des facteurs du système coagulolytique.

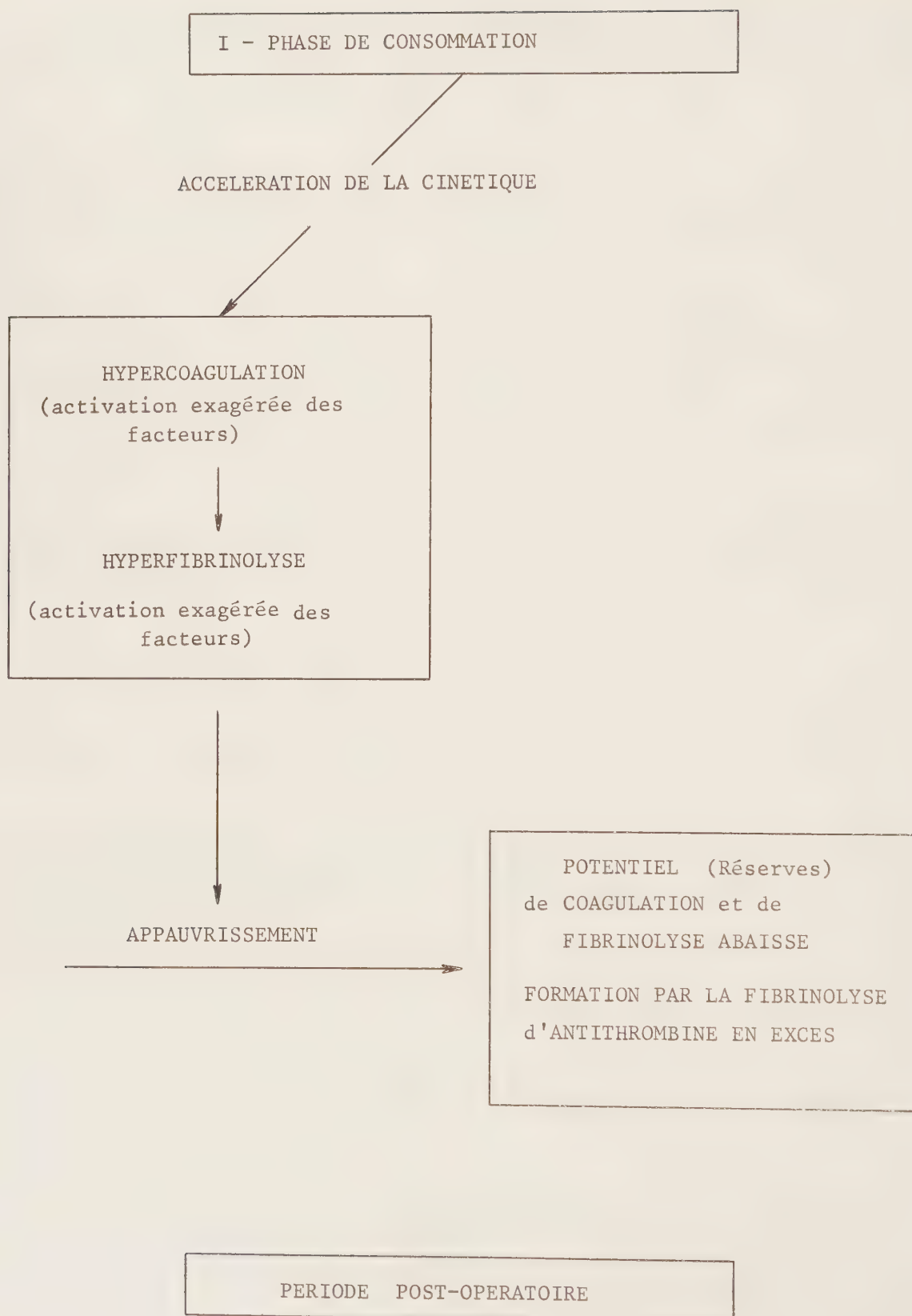
Le processus de restitution des facteurs n'arrive pas à suivre l'accélération de leur consommation. Il en résulte, pendant cette phase d'hypercoagulation, un appauvrissement en réserve de pro-facteurs. L'hypercoagulation (cinétique d'activité) se double donc d'une hypocoagulabilité (réserve de potentiel de coagulation).

## II - PHASE DE RETABLISSEMENT

A partir d'un certain abaissement des taux des facteurs de coagulation, et de lyse, la synthèse ou la libération à partir d'organes où ils sont maintenus en réserve est sollicitée. Les nouveaux facteurs affluent à partir des organes de réserve ou de synthèse pour rétablir le taux normal.

Mais deux faits sont à préciser :

- certains facteurs sont mobilisables plus rapidement que d'autres, leur taux a donc tendance à se normaliser plus vite.



II - PHASE DE RESTITUTION

ANARCHIES DANS LE RETABLISSEMENT DU TAUX DES FACTEURS

+ PHENOMENES DE REBOND



DESEQUILIBRE DU SYSTEME COAGULOLYTIQUE



HYPERCOAGULABILITE

- PERIODE POST-OPERATOIRE



- on assiste par contre, à un phénomène de rebond, c'est-à-dire que les facteurs destinés à rétablir le taux normal sont libérés en trop grande quantité et se trouvent donc dans le sang circulant en excès par rapport à la normale.

En somme, certains facteurs sont libérés rapidement, certains le sont avec exagération, d'autres plus lentement.

Tous les facteurs du système coagulo-lytique, qu'ils soient des facteurs d'activité ou des facteurs de modération, encore appelés inhibiteurs, sont en équilibre dans un état physiologique normal. Leur restitution un peu désordonnée amène un déséquilibre. C.RABY et E.G. VAIREL ont montré que ce déséquilibre est toujours en faveur d'une hypercoagulabilité, c'est-à-dire d'un potentiel de coagulation supérieur à la normale. Toute activation extrinsèque va trouver à ce moment un terrain favorable pour déterminer l'hypercoagulation, qui, à l'extrême, peut aboutir à un syndrome thrombo-embolique, d'autant plus que du côté du système fibrinolytique, ce sont les inhibiteurs de la fibrinolyse qui réapparaissent les premiers et en excès. Le malade sera alors hypercoagulable et en état d'hyporéactivité fibrinolytique. C'est cette période post-opératoire que l'on appelle souvent la période thrombogène. Elle s'étend généralement entre le 2<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour et représente cet état d'hypercoagulabilité mixte structurale et chronométrique généralement constaté dans la période post-opératoire. Cet état de déséquilibre est en faveur des mécanismes fibrinogénérateurs, non seulement parce qu'ils sont potentiellement exaltés, mais aussi parce qu'en ce qui concerne le système des mécanismes fibrinolytiques, ce sont les inhibiteurs de la fibrinolyse qui réapparaissent les premiers et en excès. L'hypercoagulabilité chronométrique, l'hypercoagulabilité structurale, enfin l'hyporéactivité fibrinolytique expliquent la fréquence des thromboses post-opératoires relativement tardives, après le 2<sup>ème</sup> - 3<sup>ème</sup> jour.

Si les accidents thrombotiques post-opératoires atteignent plus facilement les veines des membres inférieurs et plus particulièrement du mollet, c'est parce que la stase due à la position de décubitus favorise la création des lésions où s'ajoute à des lésions pariétales vasculaires déjà existantes et variées, un mécanisme d'anoxie.

Ainsi sont réunies les conditions essentielles pour qu'apparaisse dans cette zone veineuse considérée un déséquilibre coagulo-lytique thrombogène que favorise, par ailleurs, l'état complexe d'hypercoagulabilité généralisée. On comprend qu'en période post-opératoire cet état d'hypercoagulabilité puisse entraîner, en une zone vasculaire quelconque où existe une lésion endothéliale, même minime, une thrombose.

#### XIV - LES EXAMENS PRATIQUES ET LEURS ENSEIGNEMENTS

Pour suivre le retentissement biologique de notre prévention en chirurgie générale, nous avons soumis une série de vingt de nos malades à une exploration de leur coagulation, avant l'intervention, au 2e, au 4e et au 7e jour post-opératoires. Nous avons effectué la moyenne de chaque résultat et nous avons consigné l'ensemble de ces résultats dans un tableau. La complexité du système de la coagulation implique une certaine gradation de son exploration. Nous avons des tests correspondants aux trois niveaux schématiquement décrits : exploration globale, exploration semi-analytique et dosage spécifique des facteurs plasmatiques de la coagulation.

##### A/ EXPLORATION GLOBALE DE LA COAGULATION

Toutes les épreuves employées ont pour objet l'observation de la coagulation spontanée in vitro du sang ou du plasma à étudier, en l'absence de tout facteur exogène. Elles portent sur le sang ou sur le plasma décalcifié riche en plaquettes. Elles sont exprimées par des mesures de temps de coagulation (temps de coagulation du sang total, temps de récalcification du plasma) ou l'enregistrement des modifications des propriétés physiques du milieu (thromboélastographie). Toutes ces épreuves explorent le mécanisme "intrinsèque" de la coagulation. Les variations de leurs résultats définissent les états dits "d'hypocoagulabilité" et "d'hypercoagulabilité", notions qui ne valent bien sûr qu'in vitro. Par exemple, l'absence congénitale de facteur VII, responsable d'un syndrome hémorragique clinique, n'entraîne aucune modification des tests d'exploration globale de la coagulation ; l'absence congénitale de facteur XII entraîne une grande "hypocoagulabilité" in vitro mais aucun syndrome hémorragique. Les situations cliniques favorables à la constitution de thromboses ne s'accompagnent que rarement d'un état "d'hypercoagulabilité" in vitro.

##### Nous avons utilisé :

La mesure du temps de coagulation du sang total. Elle est imprécise, car rarement exécutée dans des conditions rigoureuses de standardisation (diamètre du tube, quantité de sang), très sensible au degré de température, entachée d'erreur si la vitesse de sédimentation est très accélérée. Elle est peu sensible. Ce test n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'une hypercoagulabilité et ses résultats sont inconstants en ce qui concerne l'hypocoagulabilité. REVOL, en effet, cite 6 % de temps de coagulation normaux sur 148 d'hémophilie, alors que 2 % seulement des thromboélastogrammes sont normaux et jamais à deux examens successifs. CORNU a montré également que cet examen ne se justifiait pas dans la maladie de WILLEBRAND. La mesure se pratique dans des tubes à hémolyse. Le prélèvement de sang est effectué par ponction veineuse, dans un tube de 0,5 cm. de diamètre. La coagulation est complète lorsque le retournement total du tube n'entraîne plus de déplacement de son contenu. Le temps de coagulation qui est de 5 minutes avant l'intervention s'élève à 7 minutes au 2e jour, puis à 9 minutes au 4e jour avant de redescendre légèrement à 8 minutes au 7e jour, soit un allongement de 80 %. Le principal intérêt pratique de cet examen est d'être le premier temps indispensable à l'observation de la rétraction du caillot et à la mesure de la consommation de la prothrombine au cours de la coagulation.

La rétraction du caillot est observée quatre heures après la coagulation à 37°. Elle résulte d'un équilibre entre plusieurs variables : le nombre et la qualité des plaquettes, le taux de fibrinogène, le taux de facteur XIII et l'hématocrite.

La mesure du temps de recalcification du plasma riche en plaquettes ou temps de HOWELL. Elle est plus sensible. Elle mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté recalcifié à la température de 37° au bain marie. Nous n'avons pas observé de diminution importante de l'indice qui traduit le rapport entre le temps du témoin et le temps du malade. Le temps de HOWELL est par ailleurs, le meilleur témoin de l'efficacité de l'héparinothérapie.

Le test de tolérance à l'héparine in vitro. C'est une épreuve plus sensible qui consiste à mesurer le temps de recalcification du plasma riche en plaquettes en présence de quantités croissantes d'héparine. Les résultats de ce test sont fonction des facteurs plasmatiques de la coagulation et du taux des plaquettes (facteur 4 plaquettaire). Nous avons constaté au 2e jour une diminution de 0,10 de l'indice qui traduit le rapport entre le temps du témoin et le temps du malade, vis-à-vis du chiffre obtenu avant l'intervention. Ce fait manifeste l'apparition d'une légère hypocoagulabilité qui se prolonge jusqu'au 7e jour où l'indice retrouve le niveau initial.

La thromboélastographie. Elle consiste en l'enregistrement photographique de la variation d'état physique que subissent le sang ou le plasma au cours de la coagulation. Elle permet :

- d'évaluer la coagulation chronométrique ( $r + k$ ) d'une manière parfaitement standardisée,
- d'apprécier la coagulation structurale ( $A_m$ ) et de savoir ainsi si le caillot formé est apte ou non à l'hémostase, cette constante transversale explorant, outre l'activité plaquettaire, le couple fibrinogène - facteur stabilisant,
- de reconnaître, à condition d'être prolongée au delà de 1 h. 30 un déficit en facteur XIII ou une fibrinolyse pathologique,
- de révéler l'existence éventuelle d'un anticoagulant circulant thérapeutique (héparine) ou immun relativement fréquent chez les lupiques, parfois rencontré dans le pemphigus ou l'insuffisance rénale.

C'est une épreuve dont les résultats dépendent aussi beaucoup des conditions techniques de sa réalisation. Nous n'avons, malheureusement, pu disposer d'un thromboélastographe qu'au 8e mois de notre expérimentation. Le temps d'étalonner l'appareil et les difficultés techniques rencontrées dans le choix de cuves en métal ou en plastique ne nous ont pas laissé un délai suffisant pour obtenir un échantillon de résultats valables et cohérents, susceptibles de nous permettre une interprétation.

Nous avons complété cette exploration par deux tests semi-analytiques.

## B - EXPLORATION SEMI-ANALYTIQUE DE LA COAGULATION

Les épreuves utilisées ont pour objet l'exploration élective d'une séquence déterminée de la chaîne des réactions qui aboutit à la coagulation du fibrinogène. Elles permettent d'affirmer un trouble de la coagulation et, en le situant, d'orienter une exploration plus raffinée par des tests plus sélectifs et les dosages spécifiques appropriés.



EXPLORATION GLOBALE DE LA COAGULATION

EXPLORATION SEMI-ANALYTIQUE DE LA COAGULATION

FACTEURS INTERVENANT DANS L'HYPERCOAGULABILITE STRUCTURALE POST-OPERATOIRE

| D A T E S             | TEMPS DE<br>HOWELL<br>INDICE | TEST DE TOLERANCE A<br>L'HEPARINE INDICE |                     | TEMPS DE<br>COAGULATION<br>GLOBALE<br>minutes | TAUX DE<br>PROTHROM-<br>BINE<br>% | TEMPS DE<br>CEPHALINE<br>KAOLIN<br>secondes | FIBRINOGENE<br>grammes/<br>litre | NUMERATION<br>DE<br>PLAQUETTES | HEMATOCRITE<br>% |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------|
|                       |                              | Héparine<br>0,5 unité                    | Héparine<br>1 unité |                                               |                                   |                                             |                                  |                                |                  |
| AVANT<br>INTERVENTION | 0,90                         | 0,96                                     | 0,93                | 5                                             | 93                                | 40                                          | 3,58                             | 250 000                        | 43               |
| 2e JOUR               | 0,92                         | 0,86                                     | 0,88                | 7                                             | 84                                | 39                                          | 4,47                             | 265 000                        | 42               |
| 4e JOUR               | 0,88                         | 0,90                                     | 0,94                | 9                                             | 83                                | 37                                          | 5,36                             | 220 000                        | 40               |
| 7e JOUR               | 0,92                         | 0,98                                     | 0,92                | 8                                             | 87                                | 36                                          | 4,97                             | 270 000                        | 40               |

TABEAU DE LA MOYENNE DES RESULTATS OBTENUS SUR UN ECHANTILLON DE 20 MALADES





Nous avons utilisé deux test apportant au plasma un facteur exogène "court-circuitant" une séquence plus ou moins importante du mécanisme de la coagulation.

- Le temps de céphaline-kaolin

Le temps de céphaline d'un plasma donné est d'autant plus court que ce plasma a subi un contact plus important avec le verre avant l'exécution du test. En effet, l'activation des facteurs "contact" (facteurs XII et XI) s'effectue dans le plasma décalcifié. Afin de pouvoir comparer valablement les temps de céphaline respectif de deux plasmas susceptibles d'avoir subi un contact différent, on est amené à uniformiser l'action du contact par addition de kaolin au système. Le temps de céphaline-kaolin explore l'ensemble des facteurs plasmatiques de la coagulation dans le système "intrinsèque". Nous n'avons pas observé de variations significatives dans l'évolution vers une légère diminution de ce temps jusqu'au 7e jour.

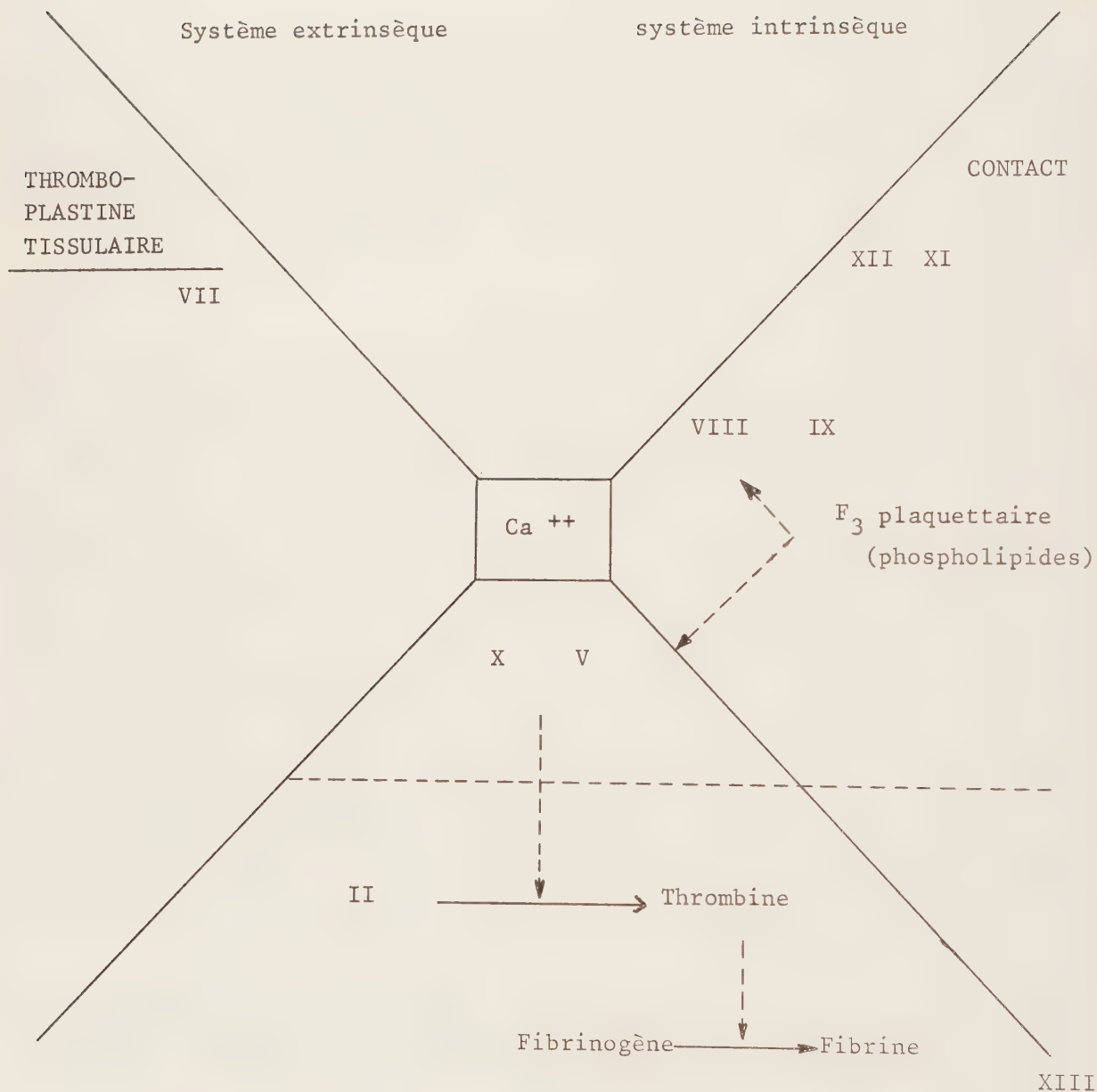
- Le temps de QUICK ou taux de prothrombine :

Le temps de QUICK est le temps de recalcification du plasma en présence de thromboplastine tissulaire en excès. Sa mesure explore l'ensemble des facteurs de la coagulation dans le système "extrinsèque" (facteurs VII, X, V, II, I). Elle permet de "court-circuiter" les facteurs nécessaires à l'activation du facteur X dans le système "intrinsèque" (facteurs VIII, IX, XI et XII). Bien que la formation de la prothrombinase exige la présence de phospholipides, il n'est pas besoin d'en ajouter au plasma pauvre en plaquettes pour la mesure du temps de QUICK. En effet, la thromboplastine tissulaire est un complexe lipo-protéique qui apporte les lipides nécessaires à la formation de la prothrombinase. Le temps de QUICK peut être allongé par un déficit portant sur l'un ou plusieurs des facteurs du système "extrinsèque". Il peut être également allongé en l'absence de tout déficit, par la présence d'un inhibiteur agissant en un point ou un autre de ce système (inhibiteur de la prothrombinase, anti-thrombine telle l'héparine, inhibiteur de la polymérisation de la fibrine). Des erreurs sont souvent commises dans l'interprétation du temps de QUICK. Pour un certain nombre de praticiens, le test de QUICK a la valeur d'une épreuve de coagulabilité globale, le pourcentage qu'il exprime (taux de prothrombine) traduisant l'intensité du potentiel coagulant, de sorte que, pour une partie d'entre eux, l'hypercoagulabilité procède d'un accroissement du pourcentage de la prothrombine au-delà de 100, alors qu'un malade qui a un taux de prothrombine abaissé doit nécessairement être hypocoagulable.

Cette interprétation est erronée puisque, n'explorant que les deux dernières étapes de la coagulation, l'épreuve ne teste pas la première (thromboplastinogène) qui, précisément, se trouve être la plus importante quant à l'origine de l'hypo ou de l'hypercoagulabilité.

Dans le cadre des grands syndromes hémorragiques, les hémophilies, les thrombopénies sont caractérisées, sur le plan biologique, par une profonde hypocoagulabilité. Or chez ces malades, le temps de QUICK est normal ; il est logique qu'il le soit puisque la tare intéresse la thromboplastinogène (facteurs VIII ou IX ou facteur n° 3 plaquettaire) qui n'est pas explorée par cette épreuve.

Ne pouvant en aucun cas être le reflet de la coagulabilité globale, il n'est pas surprenant de rencontrer des dissociations entre le test de QUICK et une épreuve quelconque mesurant l'ensemble de la coagulation. Un malade dont le taux de prothrombine est abaissé peut très bien rester hypercoagulable (on en rencontre plus de 25 % au cours des traitements par les antivitamines K) et



SCHEMA SIMPLIFIE DE LA COAGULATION IN VITRO

(La consommation de la prothrombine dépend des facteurs du système intrinsèque situés au-dessus du pointillé horizontal)

vice versa sans que l'on puisse incriminer le travail du biologiste ou les réactifs qu'il utilise. Au contraire, non seulement cette dissociation est possible sans qu'il ait faute technique, mais elle est très significative et doit attirer l'attention sur l'intensité du processus hypercoagulant et l'inefficacité du traitement.

Par exemple, la surveillance biologique des traitements anticoagulants par les dérivés de la coumarine doit-elle obligatoirement comporter les deux épreuves pour apprécier, d'une part l'efficacité du traitement et, d'autre part, les ressources thérapeutiques dont dispose encore le praticien.

Le test de QUICK explorant les deux dernières étapes de la coagulation, il sera influencé par les facteurs de la thrombinoformation (complexe prothrombinique : facteurs V - VII - X - II) mais aussi par ceux de fibrinoformation (fibrinogène, antithrombines). On ne peut donc rapporter un allongement du temps de QUICK à un déficit de la prothrombine et de ses cofacteurs que seulement dans la mesure où la dernière étape de la coagulation explorée par le temps de thrombine est normale, c'est-à-dire s'il n'existe pas de déficit en fibrinogène et si le taux des antithrombines n'est pas excessif.

Chez un hypofibrinogénémique (taux  $< 1 \text{ g } \text{‰}$ ), chez un malade traité par l'héparine (le test de Quick n'a aucune signification. En règle générale, on ne peut lui reconnaître de valeur pour apprécier le taux du complexe prothrombinique que lorsque le temps de thrombine est normal.

Nous avons observé dès le 2e jour une chute de 10 % du taux de prothrombine par rapport au taux antérieur à l'intervention. Cet abaissement se maintient jusqu'au 4e jour. Au 7e jour, le taux est encore inférieur de 6 % au taux initial.

Cette constatation associée d'une part à la légère baisse des indices du temps de HOWELL et du test de tolérance à l'héparine et d'autre part à l'augmentation de 80 % du temps de coagulation globale enregistré entre la période pré-opératoire et le 4e jour post-opératoire peut permettre d'évoquer une légère hypocoagulabilité.

C - Il nous a enfin paru intéressant d'évaluer les trois facteurs qui interviennent dans l'hypercoagulabilité structurale post-opératoire.

- La numération des plaquettes a permis d'observer, après une légère élévation le 2e jour post-opératoire, une diminution de 12 % du chiffre au 4e jour par rapport au nombre des plaquettes numérés avant l'intervention. Le nombre des plaquettes s'élève ensuite, pour dépasser au 7e jour de 8 % le chiffre initial.

- La concentration en fibrinogène du sang. La variation observée est différente de celle des plaquettes. Dès le lendemain de l'intervention, le taux de fibrinogène augmente rapidement et atteint son plafond au 4e jour. Au 7e jour, ce taux a diminué légèrement.

L'hématocrite nous a permis d'observer une discrète diminution de son taux qui reste à 40 % du 4e au 7e jour. Ce facteur est en réalité difficile à mettre en évidence, les pertes sanguines per-opératoires étant en effet compensées.



## D - COMMENTAIRES

En fonction de ces quelques données, notre méthode semble agir plus sur l'hypercoagulabilité chronométrique que sur l'hypercoagulabilité structurale. Mais nous n'avancons cette hypothèse qu'avec la plus grande prudence car nous estimons pour qu'elle soit étayée ou démenti qu'il faudrait :

- disposer d'un échantillon de malades à tester beaucoup plus important pour ce qui concerne les examens dont nous avons tenté de tirer un enseignement et y adjoindre éventuellement d'autres tests destinés à mettre en relief une thrombophilie : adhésivité et agrégabilité plaquettaire, mesure de l'activité fibrinolytique, dosage de l'antithrombine III, recherche des monomères de fibrine et des produits de dégradation.

- obtenir un lot suffisant en nombre et en qualité de tracés thrombo-élastographiques pour autoriser une argumentation valable.

Faute de n'avoir pu réunir ces deux conditions fondamentales, nous nous bornerons à émettre des souhaits pour l'avenir. Ces examens biologiques seraient d'ailleurs à compléter par des examens capables de reconnaître une tendance thrombogène. L'ensemble des auteurs admet, en effet, que le risque thrombogène est sous estimé. D'après KAKKAR une thrombose est détectée globalement chez un opéré sur trois, et ce rapport devient de un sur deux pour HAMILTON en chirurgie osseuse. Même des opérations dites bénignes fournissent leur contingent (26 % selon KAKKAR). Ce n'est pas la biologie traditionnelle qui a permis de trouver cette fréquence considérable, mais deux méthodes comme la phlébographie utilisée plus systématiquement, et la mesure de la radioactivité du caillot constitué par du fibrinogène marqué à l'iode 125. Le principe de cette dernière méthode est le suivant : lorsqu'on injecte dans la période pré-opératoire du fibrinogène rendu radioactif par un marquage à l'iode 125, celui-ci se répartit dans le courant sanguin tout naturellement. Si un thrombus se forme en quelque point de l'organisme, il va incorporer une partie de ce fibrinogène radioactif, et le dépôt de fibrine ainsi constitué, devient la source d'une radioactivité beaucoup plus intense que ne le sont les axes vasculaires libres de tout thrombose.

On peut donc ainsi affirmer à l'aide d'un appareillage simple de mesure de radioactivité, la présence d'un thrombus et son évolution lorsqu'on l'explore jour après jour. Pour vérifier la valeur de cette méthode, KAKKAR a procédé, chez tous les malades suspects, à des phlébographies.

Pour la mesure, après avoir bloqué la thyroïde par de l'iodure, on injecte, par voie veineuse 100 microcuries de fibrinogène marqué à l'iode 125.

La radioactivité est mesurée avant l'opération, immédiatement après, puis les 1er, 3e et 6e jours post-opératoires.

Si au cours de l'une de ces mesures, on décèle une augmentation anormale, on procède à un comptage journalier.

La radioactivité est mesurée aux mêmes points chaque fois. Ces points sont marqués, tous les 5 cm, le long du parcours de la veine fémorale, poplitée et des veines du mollet, et des marques correspondantes sont reportées sur l'arrière du mollet. Mais, à la hauteur 4, deux points supplémentaires "in" et "out" sont introduits, ils représentent le secteur des sinus soléaires où naissent très fréquemment les thrombi.

Pour mesurer la radioactivité, on élève les jambes sur un support ajustable, ceci pour deux raisons :

- . Afin de diminuer l'accumulation du sang dans les veines du mollet,
- . pour faciliter l'accès du compteur au mollet.

Le principe de cet appareil est d'exprimer la fréquence des impulsions à la hauteur des membres en pourcentage de la fréquence des impulsions à la hauteur du coeur, ceci pour tenir compte de la diminution progressive de la radioactivité du fibrinogène injecté. Le compteur scintigraphique est d'abord placé au-dessus de la région précordiale et il est ajusté de façon à indiquer 100 %. Il est ensuite amené au-dessus du membre considéré, aux points marqués et toutes les lectures effectuées alors sur l'échelle linéaire de l'appareil sont un pourcentage direct de la radioactivité au niveau de la région méso-cardiaque.

En étudiant un grand nombre de malades et en confirmant leurs conclusions par la phlébographie, KAKKAR a trouvé que, s'il existe une différence de 20 ou plus dans le pourcentage, et si elle persiste plus de 24 heures, cela indique alors la présence d'une thrombose veineuse.

Cette façon d'enregistrer la radioactivité présente un autre avantage : en observant les relevés jour après jour, il est facile de voir si le thrombus est stationnaire, s'il s'étend ou s'il est lysé.

Cette méthode présente trois désavantages théoriques.

- Elle ne détecte pas les thrombi situés dans les veines iliaques.
- Elle comporte un risque d'hépatite sérique à cause de l'administration de fibrinogène.
- Problème de personnel nécessaire à son exécution.

Il existe dans chaque hôpital un grand nombre de malades présentant un risque de thrombose des veines profondes. On pourrait objecter qu'il n'est pas possible de les protéger tous par cette méthode. KAKKAR cependant ne pense pas que ce soient de sérieux inconvénients, car :

. l'inefficacité de ce test pour la détection des thromboses des veines iliaques est de peu d'importance étant donné que, chez les malades chirurgicaux tout au moins les thrombi partent rarement des veines iliaques. Il a pu établir que, sur 203 malades chirurgicaux chez lesquels le test au fibrinogène radioactif et la phlébographie furent utilisés pour confirmer la présence de thromboses veineuses, environ 90 % des thrombi portaient des veines du mollet, et le reste, 10 % des veines poplitées et fémorales basses. Ces types de thrombi seront toujours détectés par le test au fibrinogène radioactif.

. le risque d'hépatite existe certainement, mais peut être diminué si l'on prend des précautions particulières dans la préparation du fibrinogène. Celui-ci devrait provenir d'un petit nombre de donneurs, habituellement moins de 5 qui ont déjà donné du sang, au moins 5 fois, sans qu'aucun signe clinique d'hépatite à virus ne soit apparu chez les receveurs dans les 6 mois suivant la transfusion. L'auteur a utilisé ce type de fibrinogène chez plus de 600 patients et aucun cas d'hépatite n'est apparu.

. La question du personnel présente encore un problème. Ce test peut être exécuté par un technicien entraîné, mais il nécessite 10 à 12 minutes par malade et par jour. S'il n'est pas possible de protéger chaque malade, ce test peut au moins être utilisé pour les malades présentant un grand risque de thrombose.

KAKKAR a pu déterminer l'effet des divers facteurs sur l'incidence des thromboses veineuse post-opératoires lorsqu'elles sont détectées par le test au fibrinogène radioactif. Le facteur le plus important est représenté par les antécédents de thromboses des veines profondes et d'embolies pulmonaires dans la proportion de 100 %.

Viennent ensuite les malades qui avaient des thromboses des veines profondes seulement, suivis par ceux qui avaient des varices. La grande incidence de thromboses dans ces trois groupes de malades suggère qu'ils manquaient probablement de quelques facteurs anticoagulants ou qu'ils avaient peut-être une activité fibrinolytique abaissée et donc, que chaque fois qu'ils sont exposés à des circonstances pouvant favoriser la thrombose veineuse, traumatisme chirurgical, en particulier, ils en présentent une très facilement.

Le test au fibrinogène radioactif est un instrument très intéressant pour la protection usuelle d'un grand nombre de malades. Il est précis, rapide et simple. Il peut aussi être utilisé pour vérifier l'efficacité des différentes méthodes qui pourraient être utilisées pour la prévention des thromboses des veines profondes. Son utilisation commence à se développer en France.

=====

/ XV - PRIX DE REVIENT /

=====

Accessoirement, nous avons calculé le prix de revient de notre méthode comparativement à celui d'un traitement anti-coagulant assorti de ses examens biologiques de contrôle, en prenant pour base le prix "collectivités" des différents produits.

Le coût de l'anesthésie étant sensiblement le même dans les différents cas, nous avons envisagé le prix de revient d'un mois de traitement, chiffre moyen de durée, pris comme référence, dans deux éventualités.

A - Le prix de revient d'un traitement anticoagulant assorti de ses examens biologiques de contrôle, dans les deux cas les plus habituels.

1. Traitement anticoagulant commencé à l'héparinate de calcium et poursuivi à la phényl-indane-dione.

a) La thérapeutique comporte : - un traitement de 7 jours à l'héparinate de calcium à raison de 2 ampoules par jour.

- un traitement de 23 jours à la phényl-indane dione, à raison de 1 comprimé par jour, en moyenne.

b) La surveillance biologique est assurée par les examens suivants :

- taux de prothrombine
- temps de Howell
- test de tolérance à l'héparine

Ces examens sont pratiqués, en moyenne, trois fois la première semaine et deux fois par semaine pendant trois semaines.

Le coût global par mois et par malade est de 600, 25 f.

2. Traitement anticoagulant à la phényl-indane-dione

a) La thérapeutique comporte l'administration, en moyenne, de 3 comprimés le premier jour, de 2 comprimés les deux jours suivants et de 1 comprimé pendant 27 jours de ce médicament.

b) La surveillance biologique est assurée par les examens suivants :

- taux de prothrombine
- temps de Howell
- test de tolérance à l'héparine

Ces examens sont pratiqués, en moyenne, trois fois la première semaine, et deux fois par semaine pendant trois semaines.



Le coût moyen par mois et par malade est de 521,78 F.

B - Le prix de revient de notre méthode

a) Pour les interventions d'une durée égale ou supérieure à une heure,  
notre évaluation comporte les produits suivants :

- . 1'acétyl-salicylate de lysine à raison de 6 ampoules par jour pendant 3 jours.
- . 1'hydergine sous deux présentations :
  - à la posologie de 6 ampoules par jour pendant 3 jours,
  - puis à raison d'un flacon solution de 100 ml. assurant la continuation per os du traitement pendant un mois.

Nous ne comprenons pas le dextran de poids moléculaire bas dans ce type d'intervention où il est placé de façon systématique quelle que soit la conduite ultérieure de la thérapeutique.

Nous n'utilisons aucun examen biologique de surveillance

Le coût moyen par mois et par malade est de 85,10 f.

b) Pour les interventions de courte durée

Nous comprenons en plus dans notre évaluation un flacon de 500 ml de dextran de poids moléculaire bas qui n'est pas placé généralement lorsqu'une thérapeutique anticoagulante est envisagée.

Le coût moyen par mois et par malade est de 110,51 f.

L'importance de la différence du prix de revient de notre méthode comparativement à celui d'un traitement anticoagulant classique nous a surpris.

## /=====/ C O N C L U S I O N S /=====/

I - On connaît l'importance du risque thrombo-embolique après chaque intervention chirurgicale et son dénouement quelquefois dramatique. L'agression chirurgicale et éventuellement anesthésique provoque un déséquilibre inéluctable du système coagulo-lytique. Ce déséquilibre peut être harmonieux, localisé, transitoire et réversible : il est souhaitable et nécessaire en pratique chirurgicale où il conditionne l'hémostase. Mais d'autres fois, il devient anarchique, extensif, dépassant la finalité de l'hémostase, durable et souvent irréversible pouvant aboutir à deux troubles apparemment opposés dans leur expression clinique, la thrombose et/ ou l'hémorragie. Nous n'avons considéré que la conséquence clinique d'une coagulation intra-vasculaire localisée, c'est-à-dire la maladie thrombo-embolique.

Des méthodes préventives des accidents de la maladie thrombo-embolique ont pu être proposées : les plus utilisées jusqu'alors ont été les anticoagulants, héparine ou héparinates et antivitamines K. Mais on en connaît les limites, les insuffisances, les contre-indications, les incidents et accidents, ajoutant qu'il s'agit à cet égard d'un traitement plus curatif que prophylactique.

II - Nous fondant sur une description des réactions organiques à l'agression en ce qui concerne plus particulièrement le système coagulation-lyse (activateurs ainsi qu'inhibiteurs ou l'un et l'autre facteur), nous pensons pouvoir proposer en chirurgie générale une méthode véritablement préventive puisqu'elle commence avec l'anesthésie et couvre les périodes opératoire et post-opératoire. La réaction post-agressive est essentiellement une décharge de catécholamines initiant des troubles de la microcirculation (vasoconstriction, sludge), aboutissant à une acidose lactique elle-même génératrice de modifications de l'hémodynamique périphérique et de lésions de la paroi endothéliale, d'où activation ou inhibition des facteurs de la coagulation et de la lyse. C'est pourquoi la prévention doit à notre avis comporter :

- une anesthésie dite "protectrice" par l'utilisation ajustée à chaque cas d'un neuroleptique (phénothiazines, thioxanthène, butyrophénones), d'un analgésique morphinique et, selon la gravité de l'intervention d'un soluté glucosé à 30 % avec insuline et potassium dont on connaît la fonction repolarisante de la membrane cellulaire.

- des adjuvants de la microcirculation :

. un dextran de poids moléculaire bas (40 000) à visée essentiellement anti-agrégation érythrocytaire,

. un adrénolytique, dérivé d'alcaloïdes de l'ergot de seigle (hydergine) contre la vaso-constriction,

. un inhibiteur de l'adhésivité et secondairement de l'agrégabilité plaquettaire, l'acétyl salicylate de lysine.

III - Du 1er octobre 1971 au 30 septembre 1972, nous avons administré ce moyen de protection à 1 127 opérés en chirurgie générale. Nous avons exclu de notre statistique 37 malades, soit parce qu'ils étaient ou avaient été sous traitement anticoagulant, soit parce qu'ils avaient été mis à ce même traitement à notre insu. Sur les 1 090 malades retenus, nous avons enregistré 14 échecs, tous bénins et aisément curables à l'exclusion de deux cas, une embolie artérielle au cours d'une cardiopathie ancienne et une phlébite dans un tableau de cachexie néoplasique. Nous avons eu délibérément recours à un traitement complémentaire anticoagulant à l'héparinate de calcium chez 22 malades. Le traitement a été institué dans onze cas sur la constatation de l'un, et l'un seulement des signes fonctionnels périphériques ou thoraciques de la maladie thrombo-embolique sans que le tableau clinique soit complété ultérieurement et que la preuve ou radiologique ou biologique ait pu être apportée.

Dans onze cas, sur des signes cliniques faisant suspecter une complication intercurrente donc nouvelle agression ou persistance de l'agression initiale (fièvre, complications infectieuses, retard de transit, hématome, hémorragie secondaire, etc...).

Il faut insister en effet sur les éléments de surveillance clinique car nous ne considérons pas cette méthode comme une thérapeutique systématique, une "couverture", mais comme une méthode essentiellement clinique basée sur un examen soigneux et quotidien (recherche d'une complication, date de reprise du transit, rapport Na/K urinaire, etc...). En effet, la méthode pure n'est à notre avis strictement applicable que dans le cas précis de chirurgie à évolution immédiatement simple. A cet égard, les échecs sont peut-être imputables à une insuffisance d'analyse des signes cliniques puisqu'à peu près chaque fois il existait une cause locale ou générale qui aurait dû nous amener à instaurer un traitement complémentaire.

La surveillance a été essentiellement clinique : notre tentative de contrôle de la coagulation par le thromboélastogramme et d'autres examens biologiques a été trop partielle pour être cohérente. Ceci sera à penser ultérieurement de même que les investigations utilisant le fibrinogène marqué par l'iode 125.

Accessoirement nous avons calculé le prix de revient de cette méthode comparativement aux prix de revient d'un traitement anticoagulant assorti de ses examens biologiques de contrôle et nous avons été surpris par l'importance de la différence de coût de cette méthode.

Le Président de la thèse :

Pr. MARION

VU, le Directeur de l'U.E.R.  
GRANGE-BLANCHE,

D.GERMAIN

VU, et permis d'imprimer,  
LYON, le 23 novembre 1972

Le Président de l'Université Claude Bernard,  
Pour le Président, le Premier Vice-Président,  
Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales,

R. TOURAINE





# B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABAZA A. et REBUT A.M.-  
Accidents abdominaux aigus pseudo-occlusifs de la thérapeutique anticoagulante.  
Presse méd., 70, 1622 - 1962
  
- 2 - AGGELER P.M., O'REILLY R.A., LEONG L. et KOWITZ P.E. -  
Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone  
New Engl. J. Med., 276, 496-502 - 1967
  
- 3 - AKOUN G. -  
Concept actuel de l'agrégation intravasculaire des érythrocytes (sludge).  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2. - 1965
  
- 4 - ALDERMAN D.B. -  
Extra dural spina-cord hematoma ; report of a case due to dicoumarol and review of the literature.  
New Engl. J. Med., 255, 839-842 - 1956
  
- 5 ALLEN E.V., HINES E.A., KVALE W.F. and BARKER N.W.-  
The use of dicoumarol as an anticoagulant : experience in 2 307 cases.  
Ann. Intern. Med. 27, 371 - 1947
  
- 6 - ALLISON P.R., DUNNILL M.S. and MARSHALL R. -  
Pulmonary embolism.  
Thorax, 15, 273 - 1960
  
- 7 - ALMEIDA A., GENETET B., SCHRIJEN F., AUG M.C. et SADOUL P.-  
L'hyperviscosité des insuffisants respiratoires en décompensation. Action du Rhéomacrodex.  
Journées de réanimation, Nancy, 6-8 mai 1966, in problèmes de réanimation, 4e série S.P.E.I., Paris, p. 433-436 - 1967
  
- 8 - AL-MONDHIRY H., MARCUS A.J., SPAET (T.H.)  
On the mechanism of platelet function inhibition by acetylsalicylic acid.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 133, n° 2, 632-636.- 1970
  
- 9 - AMADOR E. -  
Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy ; a clinical and pathological study of 10 cases.  
Ann. intern. Med., 63, 559-571 - 1965
  
- 10 - AMATI A., LIBRO V. et MARIANI L. -  
Attività di inibitori della proteolisi sullo shock anafilattico della cavia.  
Boll. Soc. Biol. Spec., 38, 1477 - 1962

- 11 - AMEUILLE P., FAUVET I., MONSAINGEON A. -  
Embolies pulmonaires réelles et supposées.  
Mem. Acad. chir., 64, 1301.- 1938.
  
- 12 - ANDERSEN D., SHOEMAKER W.C. -  
Effect of hemorrhage on hepatic potassium movements  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124, 3, 840-844 - 1967.
  
- 13 - ANDERSON M.C. et LEWIS M.B. -  
Low molecular weight dextran therapy in experimental pancreatitis.  
J.A.M.A., 192, 398-400 - 1965.
  
- 14 - ANGELO G.D! et LE GRESLEY L.Ph. -  
Severe hypoprothrombinemia after propylthiouracil therapy.  
Canad. med. ass. J., 81, 479-481 - 1959.
  
- 15 - ANGSTWURM H. et FRICK E. -  
Nil nocere ! Neurologische komplikationen der antikoagulantien-  
therapie.  
Münch. med. Wschr., 109, 1103-1109 - 1967.
  
- 16 - ANITCHKOV S.V., BELENKII M.L. -  
Pharmacology of the carotid body chemoreceptors.  
1 vol., Pergamon Press, OXFORD.-1963.
  
- 17 - ARON E., DELBARRE B., JANKOWSKI J.M. -  
Une importante acquisition thérapeutique : l'aspirine soluble  
et injectable.  
Bull. Acad. Nat. Med. 154, n° 7 et 8, 160-164 - 1970.
  
- 18 - ARON E. et DELBARRE B. -  
L'aspirine en pathologie digestive.  
Med. et Hyg. 30, 108-109 - 1972.
  
- 19 - ARTZ C.P. -  
Use of low molecular weight dextran in burns. Conference on  
evaluation of low molecular weight dextran in shock. Pharmacology  
and pertinent rheology.  
National Acad. Sc., Nat. Res. Council, Washington, 107-108-1963.
  
- 20 - ARTUSON G. et WALLENIIUS G. -  
The intravascular persistence of dextran of different molecular  
sizes in normal humans.  
Scand. J. Clin. Lab. invest., 17, 76-80 - 1964.
  
- 21 - ASHER J.D. et NICHOLS G. Jr. -  
Heparin stimulation of bone collagenase activity.  
Fed. Proc., 24, 211 - 1965.

- 22 - ASKEY J.M. -  
Hemorrhage during anticoagulant therapy. I-Intracranial hemorrhage  
Calif. Med., 104, 6-10 - 1966
- 23 - ASKEY J.M. -  
Hemorrhage during anticoagulant therapy. II-Gastro-intestinal  
hemorrhage.  
Calif. Med., 104, 88-91 - 1966.
- 24 - ATAC A., SPAGNUOLO M., ZUCKER M.B.-  
Long term inhibition of platelet functions by aspirin.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 133, n° 4, 1331-1333 - 1970.
- 25 - ATIK M., GUTIERREZ et SAENZ R. -  
Production of acute nephrosis by incompatible blood transfusion  
and the protective effect of low molecular weight dextran.  
Surg. Forum, 12, 48-49 - 1961.
- 26 - ATIK M., BALART L.A., ISLA F. et MAC HARDY G. -  
Ulceration from gastric freeezing. The protective effect of low  
molecular weight dextran.  
J.A.M.A., 191, 386-388 - 1965.
- 27 - AUDIER M., SERRADIMIGNI A., GIRAUD M., ARNOUX (Mme) et FRANCOIS G.-  
Les hémorragies du traitement anticoagulant d'après une expé-  
rience hospitalière fractionnée.  
Bull. Soc. Méd. PARIS, 116, 1315-1321, 1965.
- 28 - AVELLANEDA M. -  
Interferencia de los barbituricos en la accion del tromexan.  
Medicina (Mex), 15, 109-115 - 1955.
- 29 - BACK N., WILKENG (H.) and STEGER R. -  
Proteinases and proteinase inhibitors in experimental shock states.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 146, 491 - 1968.
- 30 - BACQ Z.M., CHEYMOL J., DALLEMAGNE M.J., HAZARD R., LABARRE J., REUSE J.J.  
WELSCH M. Pharmacodynamie biochimique "Vitamine K" 368-372 et "antivita-  
mines K" 1033-1040.  
Masson et Cie, 2dit., Paris - 1961.
- 31 - BAEZ S., SWEIFACH B.W. et SHORR E. -  
Protective action of dibenamine against fatal outcome of hemorrha-  
gie and traumatic shock in rat.  
Federation Proc., 11, 7 - 1952.



- 32 - BARKER N.W., NYGAARD K.K., WALTERS W. and PRIESTLEY J.T. -  
Statistical study of post-operative venous thrombosis and pulmonary embolism occurrence during the post-operative period.  
Mayo Clinic 16,17 - 1941.
- 33 - BARKHAN P., YOUSSEF A. -  
Effect of salicylates on human platelets.  
Lancet, II, n° 7 563, p. 359 - 1968.
- 34 - BARRIER G. -  
La prévention des thromboses en chirurgie gynécologique et obstétricale.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2, 1 - 1965.
- 35 - BARRIER G., CHARTIER M., MANSOUR N. -  
Essai de traitement des souffrances fœtales en dehors du travail par le rhéomacrodex. Journées de Réanimation - Nancy, 6-8 mai 1966.  
In problèmes de Réanimation, 4e série, p. 419-432 - S.P.E.I.éd., Paris - 1967.
- 36 - BARRIT D.W. et JORDAN S.C. -  
Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial.  
Lancet, I (7 138), 1 309-1 312- 1960.
- 37 - BARRIT D.W. and JORDAN S.C. -  
Clinical features of pulmonary embolism  
Lancet I, 729 - 1961.
- 38 - BAUE A.E., TRAGUS E.T. et PARKINS W.M. -  
Effects of sodium chloride and bicarbonate in shock with metabolic acidosis.  
Am. J. Physiol., 212, 1, 54-60 - 1967.
- 39 - BAUER G. -  
Thirteen year's experience of heparin therapy. In thrombosis and embolism proceedings of the first international conference.  
Basel, 1954, édit. by Th. Koller and W.R. Merz,  
Basel : Schwabe, édit., 1955, 721-726.
- 40 - BEAMICH R.E. et MAC CREATH N.D. -  
Intestinal obstruction complicating anticoagulant therapy.  
Lancet (2), 390-392 - 1961.

- 41 - BEAUMONT J.L., SCEBAT L. et LENEGRÉ J. -  
La prophylaxie des thromboses et des embolies par le traitement  
anticoagulant prolongé.  
Sem. Hôp. Paris, 30, 3467-3474 - 1954.
- 42 - BEAUMONT J.L. et TARRIT A. -  
Les accidents hémorragiques survenus au cours de 1 500 traitements  
anticoagulants.  
Sang, 26, 680-694 - 1955.
- 43 - BEAUMONT J.L. et WILLIE A. -  
Influence sur l'hémostase de l'hypertension artérielle, des anti-  
vitamines K, de l'héparine et de l'acide acétylsalicylique.  
Sang, 26, 880-891 - 1955.
- 44 - BELDING B.M. -  
Use of anticoagulants in the prevention of venous thrombo-embolic  
disease in post-operative patients.  
Arch. Surg. 90, 566-573 - 1960.
- 45 - BENSIMON L. -  
Conséquences hémodynamiques et humorales du "stress" chez le sujet  
normal et pathologique. Effet protecteur de l'hydergine.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2 - 1965.
- 46 - BERGENTZ S.E., EIKEN O. et GELIN L.E. -  
The rheomacrodex in vascular surgery.  
J. Cardiovasc. Surg., 4, 388 - 1963.
- 47 - BERGENTZ S.E., FRITJOESSON A. et OLSON S. -  
The effect of rheomacrodex and albumin on kidney function in the  
early operative period.  
Scand. J. clin. Lab. Invest. 17, 128 - 1965.
- 48 - BEIRN S.F. et LAVELLE S. -  
Ureteric obstruction by clot during anticoagulant treatment.  
Brit. med. J., (1), 1161 - 1964.
- 49 - BERMAN H. and MAINELLA F.S. -  
Toxic results of anticoagulant therapy.  
New-York J. Med., 52, 725-727 - 1952.
- 50 - BERNARD C. -  
Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux  
végétaux.  
1 vol. Baillière, Paris - 1878.

- 51 - BERNARD J. et BEAUMONT J.L. -  
Accidents hémorragiques provoqués par les anticoagulants.  
Path. Biol., 8, 947-951 - 1960.
- 52 - BERNARD J. et LARRIEU (Mme) M.J. -  
Hémorragies provoquées par les anticoagulants.  
Bull. Soc. Méd. Paris, 78, 1 411-1417 - 1962.
- 53 - BERNARD J.G. -  
Impressions cliniques sur l'utilisation de l'hydergine en pratique médicale.  
Ann. Anesth. Franç. VI, Spécial 2 - 1965.
- 54 - BERNSTEIN E., EVANS R., BLUM J. et AVANT R. -  
Further experimental and early clinical observations concerning the protective action of low molecular weight dextran upon intravenous hypaque toxicity.  
Radiology, 76, 260-261.- 1961.
- 55 - BERNSTEIN E.F., EMMINGE F.G., EVANS R.L., CASTANEDA A., et VARCO R.L.  
Effect of low molecular weight dextran on red blood cell during clinical extra-corporeal circulation.  
Circulation 27, 816-819 - 1963.
- 56 - BERNSTEIN I.L. -  
Anaphylaxis to heparin sodium ; report of a case with immunologic studies.  
J. Amer. med. Ass. 161, 1379-1381 - 1956.
- 57 - BERRY L.J., DERBYSHIRE J.E. -  
Effect of malonate on selected body defenses.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92, 315, 1956.
- 58 - BERTHELOT P., OUDEA P., BENHAMOU J.P. et FAUVERT R. -  
Hépatite cholestatique due à la phényl-indane-dione (pindione).  
Rev. intern. Hépat., 14, 597-606 - 1964.
- 59 - BERTOCCHI L. et BORIO P. -  
Grave hémorragie sub-linguale secondaria a trattamento con anticoagulanti :  
Minerva otorinolaring (Torino), 16, 113-166 - 1966.
- 60 - BERTRAND P., LARCAN A., PIERRE A., BARLIER J. et PAQUIS M. -  
Nécrose cutanée hémorragique par intolérance grave aux dicoumariniques.  
Ann. Méd., Nancy, 7, 88-91 - 1968.

- 61 - BEYSSAC L. et MEUNIER M. -  
Essai d'étude des complications thrombo-emboliques. A propos de  
14 132 cas dont 4 537 ayant reçu un traitement préventif.  
Lyon chirurg., 63, 440-443 - 1967.
- 62 - BIED B., JAMBON R. et ROBINNE Y. -  
Hématome rénal et anticoagulants.  
J. Radiol. Electrol., 48-841-844 - 1967.
- 63 - BIENENSTOCK J. et HARDING E. -  
Low molecular weight dextran in ischeamic ulceration of the skin.  
Lancet, tome I, 524-525 - 1964.
- 64 - BINET L., et BURSTEIN M. -  
Sur le mécanisme de la mort par embolie pulmonaire ; étude  
expérimentale.  
J. Franç. Med. Chir. Thor., 363 - 1947.
- 65 - BLALOCK A., DUNCAN G.W. -  
Traumatic shock ; a consideration of several types of injuries.  
Surg. Gynec. Obstet., 75, 401-409 - 1942.
- 66 - BLANCHARD P. -  
Traitement anticoagulant et hémorragie oculaire.  
Concours méd., 87, 3959-3960, 1965.
- 67 - BLASCHKO H., CHRUSCIEL T.L. -  
The dicarboxylation of amino acids related to tyrosine and their  
awakening action in reserpine treated mice.  
J. Physiol. (London), 151, 272-284, - 1960.
- 68 - BLATRIX Ch., TILLEMENT J.P., ISRAEL J. et CHARONNAT S. -  
Métabolisme des antivitamines K.  
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 13, 575 - 1968.
- 69 - BLUM J., TOURNIAIRE A., MARION P., -  
L'embolie pulmonaire lentement mortelle. Eléments diagnostiques.  
Indications chirurgicales.  
Ann. Chir. Thor. 17, 1441 - 1963.
- 70 - BLUMEL G. -  
Le système des plasma-kinines dans divers états de chocs cli-  
niques et expérimentaux. Influence des inhibiteurs de protéi-  
nases naturels.  
Rev. Progrès Thérap., 17, 596 - 1968.



- 71 - BOCQUERAT G. -  
La neuroplégie en chirurgie traumatique. Intérêt de l'association diéthazine-péthidine-hydergine (Diparcol-Dolosal-Hydergine).  
Thèse - LYON - 1960.
- 72 - BOISSIER J.R. et PAGNY J. -  
Etude pharmacodynamique d'un nouveau neuroleptique majeur : le halopéridol (R 1625). 1- Toxicité : action potentialisatrice de la narcose et de l'analgésie.  
Thérapie, 15, 479-487 - 1960.
- 73 - BOISSIER J.R., PAGNY J., MOUILLE P. et FOREST J. -  
Quelques actions pharmacologiques du halopéridol (R 1625).  
Acta. Neurol. Psych. Belg., 60,39 - 1960.
- 74 - BOISSIER J.R., PAGNY J., et FONT DU PICARD Y. -  
Etude pharmacodynamique d'un nouveau neuroleptique majeur : le halopéridol (R 1625). 2 - Action sédatrice au niveau du système nerveux central.  
Thérapie, 16, 279-286, -1961.
- 75 - BOISSIER J.R., SIMON P., VIARS P. et METZKERCOUTINHO R.A.-  
Tentative de justification expérimentale de la neuroleptanal-gésie. Etude chez l'animal des effets de quelques associations de neuroleptique et d'analgésique central.  
Ann. Anesth. franç., VI, 4, 739-741 - 1965.
- 76 - BOLTANSKI E. -  
A propos d'un hématome du grand droit de l'abdomen survenu au cours d'une cure anticoagulante.  
Gaz. Hôp. PARIS, 131, 363-364 - 1959.
- 77 - BONEU B., CONTRERAS J., BOUQUET H., et BIERME R. -  
Effets de l'acétyl-salicylate de lysine sur l'hyperagréabilité plaquettaire à l'A.D.P. et à l'adrénaline.  
Coagulation, 1971, vol. 4, n° 2, 153-161 - 1971.
- 78 - BONEU B., GUIRAUD B. et FAVET P. -  
Traitement anti-agrégant plaquettaire par l'aspirine. Bases biologiques.  
Applications aux accidents vasculaires cérébraux.  
Nouv. Presse Méd. I, 863-868 - 1972.
- 79 - BONNET J. et SIMON J. -  
Note sur la levée du spasme artériel sous hydergine.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2. - 1965.

- 80 - BOQUIEN Y., MINICONI P. et PERRIN D. -  
Les accidents intestinaux d'origine médicamenteuse.  
Actual. Hépat-Gastro-Entérol., Hôtel-Dieu, 1, 33-56 - 1965.
- 81 - BORKOVICK K.H. and STAFFORD E.S. -  
Acute anemia and abdominal tumor due to hemorrhage in rectus abdominis sheath following anticoagulant therapy.  
Arch. intern. Med., 117, 103-107 - 1966.
- 82 - BOTTOMLEY J.E., LLOYD O. and CHALMERS D.G. -  
Post-operative prophylactic anticoagulants in gynecology. A ten year study.  
Lancet, 7 364, 835-836, 1964.
- 83 - BOUCHEZ H. et KREUTER M. -  
Utilisation du rhéomacrodex dans les souffrances foetales en cours de travail.  
Cah. méd. Lyon, 44, 239-240 - 1968.
- 84 - BOULANGE M., LARCAN A., SAVONNIERE C., AUG M.C. et SADOUL P. -  
Modifications des fonctions rénales sous l'influence du dextran de poids moléculaire bas.  
Journées de réanimation, Nancy, 6-8 mai 1966.  
In problèmes de réanimation, 4e série, 437-448 - S.P.E.I., Paris, 1967.
- 85 - BOUNAMEAUX Y. et VAN CAUWENBERGE M. -  
Action de la cortisone, de l'ACTH et du salicylate de sodium sur les thrombocytes et la coagulation sanguine.  
Sang, 25, 889-899 - 1954.
- 86 - BOUSSER M.G. -  
Contribution à l'étude des thromboses artérielles expérimentales. Effet préventif de l'aspirine et de la prostaglandine E 1.  
Thèse PARIS - 1972.
- 87-BRETE R, DESCOTTES J. et TISSOT A. -  
Hématome de l'intestin grêle au cours d'un traitement anti-coagulant. Résection intestinale, guérison.  
Lyon méd., 216, 961-981 - 1966.
- 88 - BROOKS R.H. and CALLEJA H.B. -  
Dermatitis hepatitis and nephritis dueto phenindione (phenylindane dione).  
Ann. intern. Med., 52, 706-710 - 1960.

- 89 - BROUSTET P., BRICAUD H. et CABANIEU G. -  
Le coeur pulmonaire.  
J.B. Baillière et Fils, Edit., Paris 1964.
- 90 - BROWN P.N. -  
The effect of low molecular weight dextran on the microcirculation  
of skin.  
Brit. J. plast. Surg., - 20, 272-277.- 1967.
- 91 - BUCHEL L., GALLAIRE D. -  
De l'influence de quelques dérivés de la butyrophénone sur la  
production d'ulcères gastriques chez le rat blanc soumis ou non  
à la contrainte.  
C.R. Soc. Biol. 159, 10, 1901 - 1965.
- 92 - BULBRING E., BURN J.H. et DE ELIO -  
The secretion of adrenaline from perfused suprarenal gland.  
J. Physiol. (London) 107, 222-232 - 1948.
- 93 - BURKARD W.P., GEY K.F. et PLETSCHER A. -  
Activation of tyrosine hydroxylation in rat brain in vivo by  
chlorpromazine.  
Nature (London) - 213, 5077, 732-733 - 1967.
- 94 - BURN J.H., RAND M.J. -  
The action of sympathomimetic amines in animals treated with  
reserpin.  
J. Physiol. (London) 144, 314-336 - 1958.
- 95 - BURNS -  
Implications of enzyme induction for drug therapy.  
Amer. J. Med., 37, 327-331 - 1964.
- 96 - BUU-HOÏ N.P., DO-PHUC H. et TON-THAT H. -  
Effets de deux diurétiques, l'hydrochlorothiazide et l'acide  
éthacrinique sur la coagulation sanguine chez le rat normal  
et chez le rat recevant des anti-vitamines K.  
C.R. Acad. Sci., 265, 2165-2167 - 1967.
- 97 - BYRNE J.J. -  
Phlébites study of 979 cases at Boston city hospital.  
J.A.M.A., 174, 113-118 - 1960.
- 98 - CABANNES F., LAMBERT R., FEROLDI J. et KLEPPING Cl. -  
Les lésions digestives d'origine chimique en dehors des hormones,  
des antibiotiques et des antimétaboliques.  
Laval méd., 37, 387-415 - 1966.

- 99 - CAEN J., JOSSO F., SULTAN Y. -, MEYER D., ALLAIN J.P. -  
L'hémostase - Physiologie - Exploration fonctionnelle.  
Ed. l'Expansion, Paris - 1970.
- 100 - CAHN J., DUBRASQUET M., BODIOU J. et MELON J.M. -  
Méthodes d'hibernation artificielle. Etude expérimentale comparée.  
Anesth. Analg., XI, n° 1, 141-146 - 1954.
- 101 - CAHN J., DUBRASQUET M., GEORGES G. et PIERRE R. -  
Réactions endocriniennes à l'agression sous hibernation  
artificielle.  
Anesth. Analg. XI, n° 3, 554-567 - 1954.
- 102 - CAHN J., HEROLD M. et HENO C. -  
Traitement de l'anoxie et de la nécrose hépatique, par diverses  
substances à visée métabolique.  
Vème journées de réanimation médico-chirurgicale.  
Nancy, 25, 26 et 27 avril - 1968.
- 103 - DU CAILLAR J., VERNETTE M., RIOUX J. et LEFEBVRE F. -  
Hydergine et péristaltisme intestinal.  
Ann. Anesth. Franç. VI, spécial 2 - 1965.
- 104 - DU CAILLAR J. -  
Histoire de la Narco-Ataralgésie.  
Ann. Anesth. Franç., VII, sp. 1, 177-181 - 1966.
- 105 - DU CAILLAR J., RIOUX J., GROLLEAU D. et ROQUEFEUIL B. -  
Essais cliniques de l'association ataralgésiante dextro-  
moramide-dropéridol (mélange dit PR').  
Ann. Anesth. Franç., VII, sp. 1 : 225-232 - 1966.
- 106 - CAIN S.M. -  
Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic  
and hypoxic hypoxia.  
Amer. J. Physiol., 209, 3n 604-610 - 1965.
- 107 - CALMETTE L., DEODATI F. et BEC P. -  
Paralysie accommodative au cours d'un traitement par anticoagu-  
lant de synthèse.  
Rev. oto-neuro-opht., 28, 497 - 1956.
- 108 - CALVERT D.N. et LUM B.X. -  
The effect of hemorrhagic shock upon blood pressure responses to  
adrenergic agents and upon tissue catecholamines.  
J. Pharmacol. Exp. Ter., 159, 3, 74-81 - 1968.



- 109 - CAMPAN L. -  
Les di-hydro-alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine en hibernation  
neuro-chirurgicale.  
Presse méd., 62e année, n° 36 p. 764 - 1954.
- 110 - CANNON W.B. -  
Traumatic shock  
1 vol. Appleton. New-York - 1923.
- 111 - CANNON W.B. -  
Consideration of possible toxic and nervous factors in production  
of traumatic shock.  
Ann. Surg., 100, 704 - 1934.
- 112 - CARNACHAN G.A. -  
A potencializaçao e inibição dos anticoagulantes orais.  
Angiopatas, 3, 263-272 - 1963.
- 113 - CARRET J.V., GILES H.C. et SAGE R.H. -  
Crisis insick cell anaemia treated with rhéomacrodex.  
Lancet, tome I, 1431 - 1963.
- 114 - CARTER S.A., MAC DEVITTE E. and WRIGHT I.S. -  
Analysis of factors affecting the recurrence of thrombo-embolism  
off and on anticoagulant therapy.  
Amer. J. Med., 25, 43 - 1958.
- 115 - CARTER S.A. -  
Potentiation of the effect of orally administered anticoagulants  
by phényramidol hydrochloride.  
New Engl. J. Med., 273, 423-426 - 1965.
- 116 - DE CASTRO J. et MUNDELEER P. -  
Anesthésie sans barbiturique. La neuroleptanalgésie (R. 1406,  
R. 1625, Hydergine, procaïne).  
Anesth. Analg. Réan. XVI, 5, 1622-1656 - 1959.
- 117 - DE CASTRO J. et MUNDELEER P. -  
Neuroleptanalgésie. Définitions, principes, drogues, formules,  
avantages, problèmes.  
Agressologie, 3 sp., 7-11 - 1962.
- 118 - DE CASTRO J., MUNDELEER P. et LORTHIOIR (Mme) -  
Pratique de la neuroleptanalgésie (Remarques générales, techniques  
et schémas).  
Agressologie, 3, sp., 29-37 - 1962.

- 119 - DE CASTRO J. et DUPONT M. -  
Pharmacologie comparée de quelques neuro-psychotropes. Incidences cliniques.  
Agressologie, 3, sp : 79-83 - 1962.
- 120 - DE CASTRO J. et MUNDELEER P. -  
Die Neuroleptanalgesie.  
Der Anaesthesist, 11, 1, 10 - 1962.
- 121 - CAZZULO Cl., GIORDANO P.L. et ANDREOLA M.L. -  
Etudes cytopathologiques des effets des drogues psychotropes sur la cellule nerveuse.  
Agressologie, 9, 5, sp. 575-589 - 1968.
- 122 - CEJKA V., DE VRIES L.A., SMORENBERG-SCHOORL M.E., VAN DAATSELAAR JJ., BORST J.G.G. and MAJOUR C.L.H. - 1960.  
Effect of heparinoid and spiro lactone on the renal excretion of sodium and aldosterone.  
Lancet, 278, 317-319 - 1960.
- 123 - CHABRIER J. -  
Utilisation d'un dérivé de l'ergot de seigle dans le traitement de la maladie thrombo-embolique et de ses séquelles.  
Gaz. Méd. de France, n° 23, tome 63.- 1956
- 124 - CHALNOT P. et VICHARD Ph. -  
Une complication du traitement anticoagulant, l'infarctus intestinal par hématome mésentérique.  
Presse méd., 70, 2654 - 1962.
- 125 - CHAMBERS R.,-ZWEIFACH B.W. -  
Topography and fonction of the mesenteric capillary circulation  
Am. J. Anat. 75, 173-205 - 1944.
- 126 - CHAMBERS R., ZWEIFACH B.W. -  
Fonctionnal activity of the blood capillary bed, with spinal reference to visceral tissue.  
Am. N.Y. Acad. Sci. 46, 683-694 - 1946.
- 127 - CHARRETON J. -  
Contribution à l'étude de la prévention de la maladie thrombo-embolique post-opératoire en chirurgie orthopédique et traumatologique par l'emploi d'un dérivé de l'ergot de seigle : l'hydergine.  
Thèse LYON - 1970.

- 128 - CHASSAIGNE J.P., VOGLIMACCI J.P., MARQUE B. et TINGAUD R. -  
Sur l'utilisation d'une solution de polysaccharides de faible poids moléculaire (40 000) dérivés du dextran au cours des angiographies périphériques.  
J. Méd. Bordeaux, 144, 165-167 - 1967.
- 129 - CHAUSSE J.M. -  
Nécrose du sein sous traitement anticoagulant.  
Rev. Méd. Suisse rom., 88, 423-426 - 1967.
- 130 - CHERTOW B.S., HERTKO L.J. and CARLETON R.A. -  
Pulmonary artery stenosis murmurs. A new diagnosis sign of pulmonary embolism.  
Arch. Intern. Méd. 121, 97 - 1968.
- 131 - CHICHE P. et LEYMARIOS J. -  
Les hématomes de la paroi duodénale au cours du traitement anticoagulant.  
Presse méd., 48, 2475-2478 - 1966.
- 132 - CHODOFF P. et DOMINO E.F. -  
Comparative pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia.  
Anesth. Analg. Curr. Res., 44, 558 - 1965.
- 133 - CHOKAS W.V. -  
Bilatéral adrénal hémmorrhage complicating dicumarol therapy for myocardial infarction.  
Amer. J. med., 24, 454-460 - 1958.
- 134 - CHOPIN J., GILLES M.R., REBULL G. et SEEBACHER J. -  
Etude clinique du dropéridol en chirurgie générale.  
Ann. Anesth. Franç., VI, 4, 743-764 - 1965.
- 135 - CHOUKROUN J. et CHABRIER J. -  
Le "sludge" en gynécologie-obstétrique. Agrégation hémato-blastique intravasculaire et complications thrombo-emboliques. Leur prophylaxie par les solutions de dextran à bas poids moléculaire.  
Presse méd., 74, 371-375 - 1966.
- 136 - CHURLET S. -  
Complications thromboemboliques en chirurgie orthopédique et traumatologique.  
Thèse LYON 1964.

- 137 - CLIN R. et BRIAND C. -  
Les épanchements otosalpingiens au cours des traitements anti-coagulants.  
Ann. oto-laryng. (PARIS), 82, 569-572 - 1965.
- 138 - CLOETENS W., COLIN W., et MICHEL J. -  
Traitement de la fragilité vasculaire apparaissant au cours de l'anticoagulation prolongée.  
Angéiologie, 19, 53-66 - 1967.
- 139 - COCCHIA N. -  
Basi Farmacologiche della Neuroleptanalgesia.  
Rassegna intern. clin. terap., 44, 736 - 1964.
- 140 - CONWAY E.J., MULLANEY M. -  
The anaerobic secretion of sodium ion from skeletal muscle.  
In "Membrane transport and metabolism".  
1 vol. pp. 117-130. (Ed. A. KLEINZELLER, A. KOTYK). Academic Press, London, New-York - 1960.
- 141 - COPLEY A.L. -  
Le rôle de la fibrine et de la fibrinolyse dans l'intégrité de la paroi vasculaire.  
Hémostase, 3, 1, 13 - 1963.
- 142 - CORMIER J.M. et SULZER J. -  
Utilisation clinique d'un dextran de faible poids moléculaire.  
Presse méd., 72, 3428-3433 - 1964.
- 143 - COMBEMALE B., BARBERIS D. et PROYE Ch. -  
Hématomes du muscle grand droit et de l'abdomen.  
Lille chir., 21, 252-259 - 1966.
- 144 - COMROE J.H. Jr, VAN LINGEN B., STROUD R.C. and RONCORONI A. -  
Reflex and direct cardio-pulmonary effects of 50 H- tryptamine (Serotonin).  
Am. J. Physiol., 173, 379 - 1953.
- 145 - COON W.W., MAC KENZIE J.W. and HODGSON S.E. -  
A critical evaluation of anticoagulant therapy in peripheral venous thrombosis and pulmonary embolism.  
Surg. Gynec. Obstr., 106, 129-136 - 1958.
- 146 - CORMIER J. -  
Prophylaxie des embolies pulmonaires en milieu chirurgical.  
Revue du Praticien, 4961 - 1967.



- 147 - COURY Ch., THIBAUT Ph. et BOURDARIAS J.P. -  
Hématomes bilatéraux des capsules surrénales.  
Coeur Méd. int., 4, 15-29 - 1965.
- 148 - CUCINELL S.A., CONNEY A.H., SANSUR M. and BURNS J.J. -  
Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin and diphenyl-hydantoin.  
Clin. Pharmacol. Therap., 6; 420-429 - 1965.
- 149 - CUCINELL S.A., ODESSKY L., WEISS M., and DAYTON M. -  
The effect of chloral hydrate on bishydroxycoumarin metabolism.  
A fatal outcome.  
J. Amer. med. Ass., 199, 582-583 - 1967.
- 150 - CULLEN S.I. and CATALANO Ph. M. -  
Griseofulvin-warfarin antagonism.  
J. Amer. med. Ass., 199, 582-583 - 1967.
- 151 - CULVER G.J., PIRSON S., MILCH E., and BERMAN L. -  
Intramural hematoma of the jejunum.  
Radiology, 76, 785-789 - 1961.
- 152 - CYRUS A.E., CLOSE A.S., FOSTER L.L., BROWN D.H. et ELLISON E.H. -  
Effect of low molecular weight dextran on infarction after  
experimental occlusion of the middle cerebral artery.  
Surgery 52, 25-31 - 1962.
- 153 - DALMAS H., ROUZAUD R. et PICAUD R. -  
Hématome de l'angle duodéno-jejunal au cours de l'anticoagulo-  
thérapie.  
Arch. Mal. Appar. dig., 57, 387-388 - 1968.
- 154 - D'ANGELO G.J., AMERISO (L.M.) et TREDWAY J.B. -  
Survival after mesenteric arterial occlusion by treatment  
with low molecular weight dextran.  
Circulation, 27, 662-664 - 1963.
- 155 - DARDALHON P. -  
Narco-Ataralgésie avec le mélange phéno-péridine + dehydro-  
benz-péridol.  
Ann. Anesth. Franç. VII, n° sp. 1, 233-241 - 1966.
- 156 - DAUMET Ph. -  
Accidents thrombo-emboliques mortels in chirurgie thoracique.  
Cahiers Méd. Hôp., 689-792 - 1962.

- 157 - DAVIS C.E., WILEY W.B. et FAULCONER R.J. -  
Nécrose du sein sous anticoagulants.  
Ann. Surg., 175, 647-656 - 1972.
- 158 - DAVIS H.A. -  
Shock  
1 vol. Grune Stratton N.Y. - 1949.
- 159 - DAY D., GALBRAITH J., CROCK G. et CAIRNS -  
treatment of anterior segment necrosis of the eye with low  
molecular weight dextran.  
Lancet, Tome I, 401-402 - 1966.
- 160 - DAYTON P.G., TARCIN Y., CHENKIN J. et WEINER M. -  
The influence of barbiturates on coumarin plasma levels and  
prothrombin response.  
J. clin. Invest., 40, 1797-1802 - 1961.
- 161 - DE DUVE PRESSMAN B.C., GIANETTO R., WATTEAUX R. et ASPELMANS F.-  
Tissue fractionation studies. VI - Intracellular distribution  
patterns of enzymes in rat liver tissue.  
Biochim. J. 60, 604 - 1955.
- 162 - DELAHAYE J.P., LOIRE R. et GONIN A. -  
Risques inhérents à l'utilisation des anticoagulants.  
Rev. Prat. (Paris), 15, 1355-1362 - 1965.
- 163 - DE BAKEY M.E. -  
A critical evaluation of the problem of thrombo-embolism.  
Surg. Gyn. Obstr., 98, 1-27 - 1954.
- 164 - DEBRAY C., LEYMARIOS J., et BRUNOT H. -  
Les hémorragies digestives au cours des traitements anticoagulants.  
Arch. Mal. Appar. Dig., 55, 447 - 1966.
- 165 - DECOURT J. et MICHARD J.P. -  
Insuffisance surrénale aiguë puis chronique, installée brutale-  
ment au cours d'un traitement par héparine.  
Bull. Soc. Méd. Paris, 76, 422-424 - 1960.
- 166 - DELIGNE P., TALAIRACH J., et DAVID M. -  
Essais d'anesthésie vigile en neuro-chirurgie avec l'association  
2028 M.D. (haloanisone) -dextromoramide.  
Neuro-chirurgie, 6, 4, 356-360 - 1960.

- 167 - DELIGNE P. -  
Nouveaux neuroleptiques (R. 1 625 ou halopéridol, 2 028 M.D. ou haloanisone, R 04-0403 ou taractan, et LG 206 ou Dominal) dans différents types d'anesthésie sans narcose ou d'anesthésie vigile - Indications en anesthésiologie neuro-chirurgicale. Place de l'analgésie dans la neuroleptanalgie.  
Agressologie, 2, 4, 363-370 - 1961.
- 168 - DELIGNE P. -  
A propos de quelques aspects cliniques de l'anesthésie vigile.  
Agressologie, 2, 5, 492-499 - 1961.
- 169 - DELIGNE P. -  
Halopéridol, 2 028 M.D. (Haloanisone ou fluanisone) et R 04-0403 (taractan).  
"Colloque sur quelques médicaments nouveaux" dirigé par J.BAUMANN, avec la participation de M.M. BOUREAU, DELIGNE, KERN, THUILLIER et VOURE'H.  
Cahiers Anesth., IX, 3, 247-298 - 1961.
- 170 - DELIGNE P. -  
Note sur l'emploi de l'association dropéridol-dextromoramide en neuro-chirurgie.  
Ann. Anesth. Franç., VII, sp. 1, 45-54 - 1966.
- 171 - DELIGNE P. et BORDAS-FERER M. -  
Le benpéridol dans l'anesthésie vigile en neuro-chirurgie fonctionnelle. Aspects cliniques et stéréoencéphalographiques (biblio.).  
Ann. Anesth. Franç., VII sp. 1, 57,58 - 1966.
- 172 - DELIGNE P. -  
Pharmacologie des produits utilisés dans la neuroleptanalgie.  
Cours pour la préparation au certificat d'études spéciales d'Anesthésiologie.  
Tome II - Pharmacologie, (pp. 73-80), librairie Arnette, Paris, 1967.
- 173 - DELIGNE P. -  
Neuroleptanalgesia in France.  
Jap. J. Anesth., 17, 2, 103-108 - 1968.
- 174 - DELIGNE P. -  
Pharmacologie des butyrophénones. Journée d'Enseignement post-universitaire de l'Association des Anesthésiologistes Français, sur "Drogues anti-réflexes" Paris-Hilton, 14-15 sept. 1968.  
Ann. Anesth. Franç., IX, 3, XXX VIII - XXXIX.- 1968

- 175 - DELIGNE P., TRAN-BA-LOC P., GUILMET C. et GAUDY J.H. -  
Effets de quelques neuroleptiques, (butyrophénones, chlorpro-  
tixène) et analgésiques centraux (dextromoramide et phénopéri-  
dine) et de leurs associations, sur le syndrome des "souris  
tournantes" provoqué par l'imino BB' dipropionitrile (souris  
IDPN).  
Ann. Anesth. Franç., XI, 4, 727-736. - 1970.
- 176 - DELINEAU M.A. et SABATHIE M. -  
Intérêt de l'association déhydrobenzpéridol-phénopéridine en  
chirurgie générale (à propos de 132 observations).  
Ann. Anesth. Franç., VII, sp 1, 213-232 - 1966.
- 177 - DELINEAU M.A., TRAHAI R. et SABATHIE M. -  
A propos de l'utilisation clinique du déhydrobenzpéridol.. Ses  
associations avec le dextromoramide et la phénopéridine en  
anesthésiologie.  
Ann. Anesth. franç., VII, sp. 1, 92 - 1966.
- 178 - DEODATI F. -  
Effets de l'Hydergine en ophtalmologie.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2 - 1965.
- 179 - DE POTTER E. -  
L'emploi de la butazolidine associée aux anticoagulants.  
Acta clin. belg., 16, 215-219 - 1961.
- 180 - DESJACQUES P. et CALLOCH M.J. -  
Essai de prévention de la maladie thrombo-embolique en chirurgie  
et en traumatologie par les dérivés hydrogènes de l'ergot de  
seigle.  
Méd. Int., vol. 3, n° 6-7 - 1968.
- 181 - DE TAKATS G. and JESSER J.H. -  
Pulmonary embolism : suggestions for its diagnosis, prevention  
and management.  
J.A.M. A. 114, 1415.- 1940.
- 182 - DILENCE D. et DELIGNE P. -  
Etude sério-angiographique des effets de l'hydergine sur l'hémo-  
dynamique cérébrale.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial - 1965.
- 183 - DOBKIN A.B., LEE P.K.Y., BYLES P. et ISRAEL J.S. -  
Neuroleptanalgesics : a comparison of the cardiovascular,  
respiratory and metabolic effects of Innovan (dropéridol +  
phentanyl), and thiopentone + methotrimeprazine.  
Brit. J. Anesth., 35, 694-705 - 1963.



- 184 - DOMART A., WOLFROMM R. et HAZARD J. -  
Hémorragie bilatérale des capsules surrénales au cours d'un traitement anticoagulant.  
Bull. Soc. Méd. Paris, 76, 1222-1225 - 1960.
- 185 - DONALDSON G.A., LINTON R.R. and RODKEY G.V. -  
A twenty year survey of thrombo-embolism at the Massachussetts General Hospital 1939-1959.  
New-Engl. J. Med., 265, 208-214 - 1961.
- 186 - DOOLEY D.M., PERLMUTTER I. et GABLES C. -  
Spontaneous intracranial hematomas in patients receving anticoagulant therapy.  
J. Amer. med. Ass., 187, 396-398 - 1964.
- 187 - DOUTRE, PERISSAT, HIRIGOYEN et BEAULIEU -  
Utilisation de l'E.B. 49 G. (Acétylsalicylate de lysine) par voie intra-veineuse et intra-musculaire en analgésie post-opératoire.  
Bordeaux Méd., p. 12, 3081-3088 - 1970.
- 188 - DOWNING S.E. -  
Autonomic influences on cardiac function in systemic hypoxia.  
Proc. int. Symp. cardiovascul. respir. effects of hypoxia.  
1 vol. Ed. J.D. HASTER et D.B. JENNINGS (pp. 208-231) Karger  
Basel, New-York, 1966 -
- 189 - DRAKE C. et LEWIS F. -  
The plasma volume expanding effect of low molecular weight dextran in the hypothermic dog.  
Surg. Forum, 12, 182-183 - 1961.
- 190 - DUGDALE M., NOFZINGER J.D. et MURPHEY F. -  
Some effects of low molecular weight dextran on coagulation.  
Thromb.Diathes.-haemorrh. 15, 118-130 - 1966.
- 191 - DUBOIS A. et GOLDSTEIN M. -  
Manifestations de type allergique au cours de traitement à l'héparine en chirurgie vasculaire.  
Acta chir. belg., 65, 881-888 - 1966.
- 192 - DUCHESNE G., PICARO P., MOINE M. et RADIGUEY DE LA BASTAIE P. -  
Quelques résultats statistiques concernant les complications thrombo-emboliques en chirurgie prostatique.  
J. Urol., 69, 753-759 - 1963.

- 193 - DUMARTIN A. -  
A propos des effets secondaires en neuroleptanalgie.  
Etude pharmacodynamique.  
Thèse Pharm., Bordeaux - 1967.
- 194 - DUPUY R., VALLIN J., D'OBLONSKY A., et GAVELLE M. -  
Le traitement anticoagulant trouve-t-il une contre-indication absolue dans certaines lésions digestives ?  
Arch. Mal. App. dig., 52, 759-766 - 1963.
- 195 - DURAFFOURD P. et LARRIEU H. -  
Etude thromboélastographique de l'action de l'hydergine en post-opératoire - effet anti-sluge. Interprétation statistique.  
Actes du XVIIe Congrès Franç. d'Anesthésie-Réanimation  
Vol. II - Edition 1967 - Extrait des Ann. Anesth. Franç. - 1967.
- 196 - DUTREY D.E. et BENGOLEA A.M. -  
Complicaciones hemorrágicas de localización infrecuente en el tratamiento anticoagulante.  
Prensa méd. argent., 54, 489-490 - 1967.
- 197 - DUVERNE J. et BONNAYME R. -  
Les manifestations nécrotiques cutanées au cours des traitements par anticoagulants de synthèse.  
J. Méd. LYON, 39 - 239-245 - 1958.
- 198 - DYBK JAER E. et KISSMEYER-NIELSEN F. -  
Investigations about the influence of rheomacroder on plasma in vitro.  
Ugeskr. Laeg., 125, 715 - 1963.
- 199 - EAST E.N. and BEAMISH E.R. -  
Severe sensitivity reaction (hepatitis, dermatitis and pyrexia) attributable to phenylindandione.  
Canad. med. Ass. J., 77, 1028-1030 - 1957.
- 200 - EBERT R.V. -  
Oral anticoagulants and drug interactions.  
Arch. intern. Med., 121, 373-374 - 1968.
- 201 - EISEN M.J. -  
Combined effect of sodium warfarin and phenylbutazone.  
J. Amer. med. Ass., 189, 64-65 - 1964.
- 202 - EISENMAN B. et BOSOMWORTH P. -  
Conference on evaluation of low molecular weight dextran in shock.  
Pharmacology and pertinent rheology.  
Edit. Nat. Acad. Sci., Washington 1963.

- 203 - ELIASSON R. et SAMELIUS-BROBERG U. -  
The effect of various dextran fractions on the suspension stability of the blood after intravenous injection in cats.  
Acta physiol. scand., 58, 211-215 - 1963.
- 204 - EPINEY J. -  
Nécrose cutanée et anticoagulants.  
Rev. Méd. Suisse rom., 83, 1011-1015 - 1963.
- 205 - ERLANGER J., GASSER H. -  
Studies in secondary traumatic shock III.  
Circulatory-failure due to adrenaline.  
Am. J. Physiol. 49, 345 - 1919.
- 206 - ESKELAND G., SOLHEIM K. and SKORGTEEN F. -  
Anticoagulant prophylaxis thrombo-embolism and mortality in elderly patient with hip fractures.  
Acta chir.Scand., 131, 16, 1966.
- 207 - EULER VON U.S., LILJESTRAND G. et ROTTERMAN J. -  
The excitation mechanism of the chemoreceptors of the carotid body.  
Scand. Arch. Physiol., 83, 132-152 - 1939.
- 208 - EULER VON U.S. -  
Stress and catechol hormones. "Fifth annual report on stress".  
(Ed. H. SELYE, G. HEUSER), 1 vol. Medical Publications, New-York 1955.
- 209 - EULER VON U.S., HILLARP N.A. -  
Evidence for the presence of noradrenaline in submicroscopic structures of adrenergic axons.  
Nature (London), 177, 44-45 - 1956.
- 210 - EULER VON U.S., LISHAJKO F. -  
Inhibitory action of adrenergic blocking agents on catecholamines release and uptake in isolated nerve granules.  
Acta Physiol. Scand., 68, 3-4, 257-262 - 1966.
- 211 - EULER VON U.S., LISHAJKO F. - Effect of directly and indirectly action sympathomimetic amines on adrenergic amines on adrenergic transmitter granules.  
Acta Physiol. Scand. 73, 162, 78-92 - 1968.
- 212 - EVANS G., PACKHAM M.A., NISHIZAWA E.E., MUSTARD J.F., MURPHY E.A. -  
Effect of acetylsalicylic acid on platelet function.  
J. Exp. Med., 128, pp. 877-894 - 1968.

- 213 - EVANS W.A. et WONG D. -  
Renal changes following the administration of low molecular weight dextran.  
Austral. New-Zeal. J. Surg., 36, 69-73 - 1966.
- 214 - EVARTS C.M. -  
Low molecular weight dextran.  
Med. Clin. N. Amer., 51, 1285-1299 - 1967.
- 215 - EVONUK E. -  
Hemodynamic and metabolic responses of infused low molecular weight dextran.  
Amer. Physiol., 212, 514-518 - 1967.
- 216 - EWALD R., EICHELBERGER J., YOUNG A., WEISS H. et CROSBY W. -  
The effect of dextran on platelet factor 3 activity.  
Transfusion, 5, 109-119 - 1965.
- 217 - FAIVRE G., GILGENKRANTZ J.M. - FAUCHIER J.P. et REBEIX G. -  
Les hématuries révélatrices de néphropathies lors des traitements anticoagulants.  
Ann. Méd. Nancy, 4, 561-573 - 1965.
- 218 - FAIZENDE J., LEVY G., LAM-HY S., et FRANCOIS G. -  
Action de l'acide acétyl-salicylique in vivo et in vitro sur l'agrégabilité plaquettaire.  
Nouv. Presse Méd. I, 268 - 1972.
- 219 - FARRET P. -  
Essai de narco-neuroleptanalgésie avec le mélange benpéridol-dextromoramide en chirurgie générale.  
Cahiers Anesth., 16, 4, 459-467 - 1968.
- 220 - FARRHEUS R. -  
The suspension-stability of the blood.  
Acta Med. Scand. 75, 173 - 1921.
- 221 - FARRHEUS R. -  
Tissue injury due to reduced filterability of the erythrocytes.  
In "The biochemical response to injury"/ Ed. H.B. Stoner, C.J. Threlfall.  
1 vol. pp. 161-174 - 1960.  
Backwell Oxford.



- 222 - FAVRE-GILLY J. -  
L'héparine. Vigot, édit., Paris, 1951.
- 223 - FAVRE-GILLY J. -  
Incidents et accidents des médications anticoagulantes.  
Ves Journées thérapeutiques Nancy, 26 mars 1966.  
Exp. Scient. Franç, édit. Paris - 1966.
- 224 - FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P. et BELLEVILLE J. -  
Les traitements antithrombosants.  
Cahiers médicaux Lyonnais, 43, 2631 - 1967.
- 225 - FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P. et BELLEVILLE J. -  
Moyens d'étude des plaquettes.  
Cah. méd. Lyon, 44, 6, 481-496 - 1968.
- 226 - FEDER W. and AUERBACH R. -  
"Purple toes" an uncommon sequela of oral coumarin drug  
therapy.  
Ann. Intern. Med., 55, 911-917 - 1961.
- 227 - FELL S.C., RUBIN I.L., ENSELERG C.D. and HURWITT E.S. -  
Anticoagulant induced hémopericardium with tamponade. Its oc-  
currence in the absence of Myocardial Infarction or Pericarditis.  
New Engl. J. med., 272, 670-674 - 1965.
- 228 - FILLASTRE J.P., MIGNON F., SRAER J.D., MOREL-MORAGER L. et  
RICHEL G. -  
Insuffisance rénale aigüe réversible après traitement prolongé  
par le dextran - 1967.  
Presse méd., 75, 2 535-2 538 - 1967.
- 229 - FINE J., FRANK E.O., RAVIN H.A., RUTTENBURG S.H. et SCHWEINBURG F.B.  
The bacterial factor on traumatic shock.  
In "the biochemical response to injury" - Symposium organised  
by CIOMS (ed. H.B. STONER, C.J. THRELFALL).  
1 vol. (pp. 377-396) Blackwell, Oxford 1960.
- 230 - FINE J. -  
Septic shock  
J. Amer. Med. Ass., 188, 127-132.
- 231 - FINNEY L.A. and GHOLSTON D. -  
Cerebral anevrysm rupture during antiooagulant therapy with  
survival.  
J. Amer. med. Ass., 200, 1127-1128 - 1967.

- 232 - FISCHER R., BIRCHER J. et TEICH Tr. -  
Der Haarausfall nach antikoagulierender therapie.  
Schweiz - med. Wschr., 83, 509-511 - 1953.
- 233 - FLEMMING R.J., ACINAPURA A.J., SILVER D. et ANLYAN W.G. -  
Effects of heparin plasmin dextran and low molecular-weight  
dextran on electrically induced thrombosis.  
Amer. Surg., 32, 17-19 - 1966.
- 234 - FLEMING J.S., BIERWAGEN M.E. , LOSADA M. -  
The effects of three anti-inflammatory agents on platelet aggre-  
gation in vitro and in vivo.  
Arch. Int. Pharmacodyn., 186, n° 1, 120-128 - 1970.
- 235 - FONTAINE G., FARRIAUX J.P. -  
Etude clinique d'une aspirine injectable en pédiatrie.  
J. des Médecins du Nord et de l'Est, n° 1, 74-76 - 1971.
- 236 - FONTAINE R., SIBILLY A., et TUCHMAN L. -  
Résultats et conclusions du débat dirigé sur la prévention et  
le traitement de la thrombose veineuse en pratique chirurgicale.  
As. Franç. chirurg., 61e Congrès Français de chirurgie - Paris,  
1959.
- 237 - FONTAINE R. et REDON H. -  
Identification et traitement des embolies pulmonaires -  
49ème Congrès français de chirurgie.  
Presses Universitaires France, Paris - 1964.
- 238 - FONTAINE R., KIENY R., TUCHMANN L., SHULER A., et BABIN S. -  
Réflexions à propos d'une statistique personnelle de 510 throm-  
boses veineuses aiguës des membres.  
Ann. chir. thor. et cardiovasc., 4, 1265-1300, CT 626-637- 1965.
- 239-FONTAINE R.,FONTAINE J.L.,WUYTS J.L. -  
Les embolies pulmonaires.  
Introduction à la discussion organisée par l'international  
Federation of Surgical College.  
Med. Int., 3, 179-193 - 1968.
- 240 - FONTAINE-FORICHON B. -  
Intérêt de l'association dextromoramide et déhydrobenzpéridol  
dans l'anesthésie générale chirurgicale. A propos de 1 300  
observations.  
Thèse méd., Strasbourg - 1966.

- 241 - FOWLER N.O., SHABETAI R. et HOLMES J.C. -  
Adrenal medullary secretion during hypoxia, bleeding, and rapid intravenous infusion.  
Cir. res., 9, 427-435 - 1961.
- 242 - FOX J., FOX E. et LE ROY CRANDELL D. -  
La neuroleptanalgesie aux Etats-Unis.  
Ann. Anesth. Franç., VII, sp. 1, 161-165 - 1966.
- 243 - FOX J.W.C., FOX E. et LE ROY CRANDELL D. -  
Neuroleptanalgesia for heart and major surgery.  
Arch. Surg., 94, 102 - 1967.
- 244 - FOX S.L. -  
Potentiation of anticoagulants caused by pyrazole compounds.  
J. Amer. med. Ass., 188, 320-321 - 1964.
- 245 - FRANCILLON J., MARION P., TARTULIER M. et RAUTENBERG J. -  
Embolie pulmonaire - Coeur pulmonaire aigu à forme progressive-  
Embolectomie - Guérison.  
Lyon chir., 57, 304 - 1956.
- 246 - FRATELLO U., FIORE A., CIOFFI L. -  
Il test all' Hydergina negli operandi urologici ultrasettantenni.  
Minerva urologica, 14, 5, 159-163 - 1962.
- 247 - FREEMAN L.M. et Coll. -  
The relative merits of lung scanning and angiography in the diagnosis of pulmonary embolism.  
Bull. Nt. Acad. Med., 44, 1159 - 1968.
- 248 - FREIDEL Ch., BERTOIN F. et DUCLOS P. -  
Accidents buccaux spontanés des traitements anticoagulants.  
Rev. franç. Odonto-Stomat., 13, 1307 - 1966.
- 249 - FREMONT R.E. -  
Pharmacodynamics of parenteral and oral anticoagulant.  
Angiology, 15, 152 - 1964.
- 250 - FRERE M., HALLONET Ph., VULLIERMET A., FARGIER Ph. et SERVAGEAN F. -  
Expérimentation clinique de l'E.B 49 G. injectable.  
Cahiers Méd. Lyonnais, vol. 47, n° 15, 1537-1538 - 1971.

- 251 - FRIEDBERG C.K. -  
Acquisitions nouvelles en pathologie cardio-vasculaire.  
Embolies pulmonaires, hypertension pulmonaire et coeur pulmo-  
naire, I, II, III - vol. IX, n° 3, 1966 ; vol. IX, n°4, 1967 ;  
vol. IX, n° 5, 1967.
- 252 - FRIEMAN D.G., SUYEMOTO J. and WESSLER S. -  
Frequency of pulmonary thromboembolism in man.  
New Engl. J. of Méd. 272 : 1278 - 1965.
- 253 - FRY J. et PARKER G.W. -  
The influence of low molecular weight dextran on occlusive  
vascular disease.  
Surg. Gynec. Obstet., 123, 531-534 - 1966.
- 254 - GAARDER A., JONSEN J., LALAND S., HELLEM A., OWREN P.A. -  
Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesive-  
ness of human blood platelets.  
Nature (London), 192, 531 - 1961.
- 255 - GAARDER A., LALAND S. -  
Hypothesis for aggregation of platelets by nucléotides.  
Nature (London), 202, 909 - 1964.
- 256 - GABAY S., HARRIS S.R. -  
Inhibition of flavoenzymes by phenothiazines.  
Agressologie, 9, 1, 79-89 - 1968.
- 257 - GAHAGAN T., GALE H.H., ORMOND R. -  
Pulmonary angiograms in the management of pulmonary embolism.  
Amer. J. Surg., 111, 718 - 1966.
- 258 - GAJDOS A. -  
Les lysosomes.  
Presse méd. 74-18, 923-928 et 74-19, 981-986 - 1966.
- 259 - GALEA E.G., YOUNG L.N. and BELL J.R. -  
Fatal nephropathy due to phenindione sensitivity.  
Lancet, (1), 920-922 - 1963.
- 260 - GALLAGHER Ch., KOCH J.H. et MANN D.M. -  
The effect of phenothiazine on the metabolism of liver mitochon-  
dria II.  
Biochem. Pharmacol. 14, 5, 789-797 - 1965.



- 261 - GALLAGHER Ch., KOCH J.H. et MANN D.M. -  
The effect of phenothiazine on the metabolism of liver mitochondria II.  
Bioche. Pharmacol. 14, 5, 799-811 - 1965
- 262 - GALLOIS P., DHERS A. et BADAROU G.-  
Deux cas de paralysie nerveuse périphérique par hématome spontané au cours de traitement anticoagulant.  
Lyon méd., 218, 401-406 - 1967
- 263 - GARNETT E.S., PEGRUM G.D. and MAC DONALD S.J. -  
A fatal cas of phenindione sensitivity.  
Brit. med. J., (2), 1032-1033 - 1962.
- 264 - GAUTIER-BENOIT C. -  
Essai d'une aspirine soluble et injectable en chirurgie.  
Lille chirurgical XXV, 6, 265-268 - 1970.
- 265 - GAVEAU Th. et VIARS P. -  
Etude clinique de la neuroleptanalgie en chirurgie périphérique en faisant varier la composante cataleptique.  
Ann. Anesth. Franç., 4, 733-738 - 1965.
- 266 - GELIN L.E. -  
Studies in anemia of injury.  
Acta chir. Scand. Suppl. 210, 1-130 - 1956.
- 267 - GELIN L.E. et INGELMAN B. -  
Rheomacrodex. A new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow.  
Acta. chir. scand., 122, 294-302 - 1961.
- 268 - GELIN L.E., SOLVELL L. et ZEDERFELDT B. -  
The plasma volume expanding effect of low viscous dextran and Macrodex.  
Acta. chir. scand., 122 -309-323 - 1961.
- 269 - GELIN L.E., BERGENTZ S.E., RUDENSTAM C.M. et ZEDERFELDT B. -  
Indications for the use of low viscous dextran in surgery.  
Acta chir. Scand., 122, 343-357 - 1961.
- 270 - GEMPERLE M. -  
Diminution de la consommation d'oxygène par neuroleptanalgie.  
Ann. Anesth. Franç. 6, 1, 69-73 - 1965.

- 271 - GEMPERLE M., MORET P. et MEGEVAND R. -  
Neuroleptanalgésie et système cardio-vasculaire.  
Ann. Anesth. Franç. VII, sp. 1, 87-96 - 1966.
- 272 - GEMPERLE M. -  
Fortschritte der neuroleptanalgesie  
1 vol., Springer, Berlin - 1966.
- 273 - GENNES J.L. (De) et TRUFFERT J. -  
Les tests isotopiques de demi-vie de radiothyroxine et de  
fixation globulaire in vitro de la triiodothyroxine marquée.  
Bull. Soc. Méd., Paris, 9, 733-746 - 1963.
- 274 - GERY L., FONTAINE R. et BLUM E. -  
Quelques réflexions à propos d'une statistique de 222 cas  
d'embolies pulmonaires mortelles autopsiées à l'Institut d'Ana-  
tomie Pathologique de Strasbourg, de 1926 à 1936.  
Presse Méd., 35, 390 - 1940.
- 275 - GIANNELLI S., AYRES S.M., GOLDSTONE R.A., VARRIALE P. et BUEHLER M.E.  
J. Surg. Res., 5, 404-412 - 1965.
- 276 - GILBRIN E. et MONSAINGEON A. -  
Volumineux hématome sécrétant après urétérotomie pour lithiase  
Complication d'un traitement anti-coagulant.  
Gaz. Méd. fr., 74, 35-39 - 1967.
- 277 - GIROMINI M., JUNGERS P. et DUCROT H. -  
Anurie provoquée par la perfusion de dextran de faible poids  
moléculaire.  
Presse méd., 75, 2561-2562 - 1967.
- 278 - GIROUX P., DUFAULT C. et BERNIER C. -  
Hématome pharyngolaryngé asphyxiant durant l'anticoagulothérapie.  
Canad. med. Ass. J., 97, 185-186 - 1967.
- 279 - GOINARD P., PELISSIER G. et BERNOLLIN F. (Mme) -  
Traitement préventif des phlébo-thromboses par les anticoagulants  
en chirurgie abdominale.  
Lyon chirurg., 59, 869-871 - 1963.
- 280 - GONIN A. et DELAHAYE J.P. -  
Thérapeutique anticoagulante : usage rationnel et abus en pratique  
médicale et en pratique chirurgicale.  
Assises de Médecine - Décembre 1961.

- 281 - GOLDBABER P. -  
Heparin enhancement of factors stimulating bone resorption  
in tissue culture.  
Science, 147, 407-408 - 1965.
- 282 - GOODALE R.L., EYAL Z., LARGIADER F.A., DELANEY J.P. et WANGENSTEEN O.H.  
Protection afforded by low molecular weight dextran against the  
post-freeze gastric ulcer in the dog.  
J. Surg. res., 4, 403-407 - 1964.
- 283 - GREEVER C.J., WATTS D.T. -  
Epinephrine levels in the peripheral blood during irreversible  
hemorrhagic shock in dogs.  
Circ. Res., 7, 192 - 1959.
- 284 - GREEBERSEN M.I., PERIC B., USAMI S. et CHIEN S. -  
Relation of molecular weight of dextran to its effects on viscosity  
and sedimentation rate of blood.  
Bibl. Anat., 4, 58 - 1963.
- 285 - GRIFFITH G.C., NICHOLS G. Jr., ASHER J.D. and FLANAGAN B. -  
Heparin osteoporosis.  
J. Amer. med. Ass., 193, 91-94 - 1965.
- 286 - GRILLAT J.P., VAUTRIN D. et CELOTTO M.W. -  
Etude critique de l'action de l'acide epsilon amino-caproïque  
sur les manifestations allergiques.  
Rev. franç. Allergie 8, 114 - 1968.
- 287 - GRONWALL A. et INGELMAN B. -  
Untersuchungen uber dextran und sein verhalten bei parente-  
rales zufuhr.  
Acta phys. scand., 9, 1 - 1945.
- 288 - GROSSMAN R. et LEWIS F.J. -  
The effect of cooling and low molecular weight dextran on blood  
sludging.  
J. Surg. Res., 4, 360-363 - 1964.
- 289 - GROTH C.G. et THORSEN G. -  
The effect of rheomacrodex and macrodex on factors governing  
the flow properties of the human blood.  
Acta chir. Scand., 130, 507-520 - 1965.

- 290 - GUREWITCH V. and THOMAS D. -  
Massive intra-peritoneal hemorrhage from a rupture corpus luteum. A rare complication of long term anticoagulant therapy. New Engl. J. Med., 263-909-910 - 1960.
- 291 - GUREWITCH V., THOMAS P., STEIN M, and WESSER S. -  
Bronchoconstriction in the presence of pulmonary embolism. Circulation 27, 339 - 1963.
- 292 - GUREWITCH V., COHEN M.L. et THOMAS D.P. -  
Humoral factors in massive pulmonary embolism. An experimental study. Am. Heart J., 76, 784 - 1968.
- 293 - HAFNER C.D., CRANLEY J.J. - KRAUSE R.J. and STRASSER E.S. -  
Ileus by anticoagulants. J. Amer. med. Ass., 182, 947-949 - 1962.
- 294 - HAMILTON H.W., CRAWFORD J.S., GARDINER J.H. et WILEY A.M. -  
Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. Journal of Bone and Joint Sur, 528, 2, 268 - 1970.
- 295 - HAMMERSEN F. -  
The pattern of the terminal vascular bed and the ultrastructure of capillaries in skeletal muscle.  
In "Oxygen transport in blood and tissue". Edit. Lübbers D.W., Luft U.C., Thews G. et Witzleb E.  
1 vol. (pp. 184-197) George Thieme, , Stuttgart - 1968.
- 296 - HARDAWAY R., WEISS F.H. -  
Thrombose intra-capillaire, facteur de choc. Arch. Surg. 83, 851 - 1961.
- 297 - HARDAWAY R.M. et JOHNSON D.A. -  
Unified theory of shock. Ann. Surg. 29 : 292-298 - 1963.
- 298 - HARDAWAY R.M., DRAKE D.E. -  
Prevention of "Irreversible" hemorrhagic shock with fibrinolysis. Ann. Surg. 157, 39 - 1963.
- 299 - HARDAWAY R.M. -  
Microcoagulation in shock. Anes. J. Sug. Gyn. Obst. 120, 4-835-854 - 1965.



- 300 - HARDIN C., HENDREN T., FARIS A. et POSER C. -  
Pathogenesis of hemorrhagic infarction of the brain. Protective effect of low molecular weight dextran.  
Arch. Neurol., 473,476 - 1963.
- 301 - HARPER J.R., GINN W.M. and TAYLOR W.J. -  
Bilateral adrenal hemorrhage : a complication of anticoagulant therapy ; case report and review of the literature.  
Amer. J. Med., 32, 984-988 - 1962.
- 302 - HAZARD J., MIGNOT B., GULBERT J.P. et DOMART A. -  
A propos de 10 hémorragies intracrâniennes survenues au cours des traitements anticoagulants.  
Sem. Hôp. (Paris), 43, 2849-2855 - 1967.
- 303 - HAZARD J. et SOULIER J.P. -  
Table ronde sur les avantages et les inconvénients du traitement anticoagulant.  
Cahier du Collège de Médecine, 9, 868-871 - 1968.
- 304 - HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J., BOISSIER J.R. et LECHAT P.-  
Manuel de pharmacologie, 314, Masson et Cie, édit., Paris-1963.
- 305 - HENSCHER (Walter F;) -  
Die Neuroleptanalgesie  
1 vol., Springer, Berlin - 1966.
- 306 - HERBERT D.C. -  
Anticoagulant therapy and the acute abdomen.  
Brit. J. Surg., 55, 353-357 - 1968.
- 307 - HERRENSCHMIDT -  
Contre-indications médicales à tous les anticoagulants.  
Strasbourg, méd., 14, 664-668 - 1963.
- 308 - HEULLY F., REN G.(de), TAILLANDIER M., MEYER D. et SIMON G. -  
Médications anticoagulantes et alopécie.  
Ann. Méd. légale, 44, 474-480 - 1964.
- 309 - HEYMANS C., BOUCKAERT J.J. et REGNIERS P. -  
Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique.  
1 vol. Doin (Paris) - 1933.

- 310 - HIDNER F.J. and ORMOND R.S. -  
Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism.  
A.M.A. 202, 567 - 1967.
- 311 - HIGGINBOTHAM R.D. -  
The mast cell. in : "Polysaccharides in biology".  
(Ed. G.F. Springer).  
Josiah Macy Foundation, 1 vol. Madison - New Jersey - 1959.
- 312 - HILAL S.K. -  
Effect of the low molecular weight dextran on the suspension  
of the blood cells in vitro ; special reference to the  
sludging phenomenon caused by polybasic molecules, in :  
Conf. on evaluation of low molecular weight dextran in shock-  
Pharmacology and pertinent rheology. Edit. Nat. Acad. Sc.,  
Washington - 1963.
- 313 - HIMBERT J. -  
Les embolies pulmonaires. Evolution des idées et conceptions  
actuelles.  
Rev. Prat., 17, 4 807 - 1967.
- 314 - HIMWICH W.A. et GLISSON S.N. -  
Effect of haloperidol on caudate nucleus.  
Int. J. Neuro. Pharmacol. 6, 4, 329-332 - 1967.
- 315 - HINSHAW J., PORIES P., HARRIS T., DAVIS T. et SCHWARTZ S. -  
Effect of the molecular size of dextran on liver and  
kidney oxygen tension.  
Surg. Forum, 11, 370 - 1960.
- 316 - HOFFBRAND B.I. et KININMONTH D.A. -  
Potentiation of anticoagulants.  
Brit. med. J., (2), 838 - 1967.
- 317 - HOFFMANN M. -  
Contribution à l'étude de la neuroleptanalgésie par association  
dropéridol-phénopéridine.  
Thèse Méd. Paris - 1965.
- 318 - HOGAN J.P., ELLISON E.H. -  
Low molecular weight dextran and high pressure oxygen in the  
treatment of ligation of the hepatic artery in dogs.  
Amer. J. Surg., 111, 873-876 - 1966.

- 319 - HOLLMAN A. and WONG H.D. -  
Phenindione sensitivity.  
Brit. med. J., (2), 730-732 - 1964.
- 320 - HOLMSEN H. -  
Collagen-induced release of adenosine diphosphate from blood,  
platelets incubated with radioactive phosphate in vitro.  
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 17, 239 - 1965.
- 321 - HOLMSEN H., ROZENBERG M.C. -  
Adenine nucleotide metabolism of blood platelets. I-Adenosine  
kinase and nucleotide formation from exogenous adenosine and AMP.  
Bioch. Biophys. Acta (Amst.) 155,326 - 1968.
- 322 - HOLMSEN H., ROZENBERG M.C. -  
Adenine nucleotide metabolism of blood platelet.  
III - Adenine phosphoribosyl transferase and nucléotide formation  
from exogenous adenine.  
Bioch. biophys. Acta (Amst.), 157-266 - 1968.
- 323 - HOLMSEN H., DAY J. , STORMORKEN H. -  
The blood platelet release reaction.  
Scand. J. Haemat., suppl. 2, 1 - 1969.
- 324 - HOUSSAY B.A., MOLINELLI E.A. -  
Adrenal secretion produced by asphyxia.  
Amer. J. Physiol., 76, 538-550 - 1926.
- 325 - HOVIG T. -  
Aggregation of rabbit blood platelet produced in vitro by  
saline "extract" of tendons.  
Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.), 9, 248 - 1963.
- 326 - HOVIG T. -  
Release of platelet aggregating substance (adenosine diphos-  
phate) from rabbit blood platelets induced by saline "extract"  
of tendons.  
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.), 9, 264 - 1963.
- 327 - HOVIG T. -  
The effect of calcium and magnesium on rabbit blood platelet  
aggregation in vitro.  
Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.), 12, 179 - 1964.

- 328 - HOVIG T., JORGENSEN L., PACKHAM M.A., MUSTARD J.F. -  
Platelet adherence to fibrin and collagen.  
J. Lab. Clin. Med., 71, 29 - 1968.
- 329 - HOVIG T. -  
L'ultrastructure des plaquettes sanguines en relation avec  
leur fonction hémostatique.  
Nouv. Rev. franç. Hemat., 9, 496.- 1969.
- 330 - HOWELL W.H. -  
Théories of blood coagulation.  
Physiol. Rev. 15, 435 - 1935.
- 331 - HUCKABEE W.E. -  
Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic  
metabolism. I : Effect of infusion of pyruvate or glucose  
and of hyperventilation.  
J. Clin. Invest., 37, 244-254 - 1958.
- 332 - HUGUENARD P. -  
Hibernation artificielle sans clorpromazine.  
Premiers essais cliniques (chirurgie générale).  
Anesth. Analg., 11 (3), 583-597 - 1954.
- 333 - HUGUENARD P. -  
Une technique actuelle standard de protection per-opératoire  
(association Plegixil-Xylocaïne).  
Agressologie. (Cycles de conférences 1958).  
1 vol. (pp. 153-160) S.P.E.I., PARIS - 1958.
- 334 - HUGUENARD P. -  
Neuroleptanalgésie. Aspect doctrinal.  
Ann. Anesth. Franç., VII, sp. 1, 1-8 - 1966.
- 335 - HUGUENARD P. -  
Note on the présent state of neuroleptanalgesia (P. 477-497).  
In "Pain", édit. : A. SOULAIRAC, J. CAHN, et J.CHARPENTIER  
1 vol. Academic Press, London, New-York- 1968.
- 336 - HUMBERT P., CAMPRETTI R. et ASSADOURIAN R. -  
Hémopéricarde consécutif à un traitement anticoagulant.  
Traitement chirurgical.  
Marseille Chir., 17, 466-469 - 1965.



- 337 - HUME D.M. -  
The neuro-endocrine response to injury.  
Present status of problem.  
Ann. Surg. 138, 548-557 - 1953.
- 338 - HUNT P.S. et RELVE T.S. -  
Experimental arterial thrombus prevention and renal function  
in sheep after infusion with low molecular weight dextran and  
dextran 70 000.  
Ann. Surg., 166, 51-58 - 1967.
- 339 - HYL A E. -  
Les hématomes de la gaine des grands droits de l'abdomen  
au cours du traitement anticoagulant.  
Thèse Lyon - 1967.
- 340 - INGELMAN B. -  
The chemistry of dextran and properties of low molecular weight  
dextran and other dextran preparations. Conf. on evaluation  
of low molecular weight dextran preparations in shock, pharma-  
cology and pertinent rheology.  
Edit. Nat. Sc., Washington, p. 2-5 - 1963.
- 341 - INGVAR D.H. -  
"Reticular formation of the brain".  
1 vol. (p. 381) Little Brown, Boston - 1958.
- 342 - IYER G.Y.N., ISLAM M.F. et QUASTEL J.H. -  
Biochemical aspect of phagocytosis.  
Nature (London), 192, 4802, 535-541 - 1961.
- 343 - JACOBSON B.M. and FRUIN R.C. -  
Intestinal obstruction simulated by hemoperitoneum during  
anticoagulant therapy.  
Ann. intern. Méd., 64, 401-402 - 1966.
- 344 - JACOBSON I., MACCABE J.J., HARRIS P. and DOTT N.M. -  
Spontaneous spinal epidural haemorrhage during anticoagulant  
therapy.  
Brit. med. J. (1), 522-523 - 1966.
- 345 - JAFFE M.D. and WILLIS P.W. -  
Multiple fractures associated with long term sodium heparin  
therapy.  
J. Amer. med. Ass., 193, 158-160 - 1965.

- 346 - JANOFF A. -  
Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock.  
Effects of preconditioning and protective drugs.  
I.A.C. Shock (Ed. S. GHERSHEY) vol. 2,  
2 (pp. 251-269) - Little-Brown Boston - 1964.
- 347 - JAQUENOUD P., GROLLEAU D. et DU CAILAR J. -  
Essais cliniques en anesthésie du Phentanyl (R. 4363) et du  
Dehydrobenzopéridol (R 4 749).  
Aggressologie, 4, 5, 533-538 - 1963.
- 348 - JEANNIN J., DESTAING F. -  
Histoire de la thérapeutique anticoagulante.  
Revue médicale Dijon, III, n° 4, 217-230 - 1968.
- 349 - JEFFERSON J. -  
Skin pigmentation by phenindione.  
Brit. med. J., (1), 982-983 - 1966.
- 350 - JOHANSSON B.W. et HUTTUNEN M. -  
Influence of dextrans of low and high molecular weight on the  
electrocardiogram of hypothermic dogs.  
Amer. J. Cardiol., 12, 792-794 - 1963.
- 351 - JORPES E. -  
The origin and the physiology of heparin. The specific therapy  
of thrombosis.  
Ann. Int., Med., 27, 361-370 - 1947.
- 352 - JOSEPH R., RIBIERRE M., HEMERY J. et MIZZI -  
Les hémorragies foetales provoquées par l'administration d'anti-  
coagulants à la femme enceinte.  
Sem. Hôp. (Paris), 38, 115-117 - 1962.
- 353 - KAKKAR V.V., FIELD E.S., NICOLAIDES A.N., FLUTE P.J. -  
Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis.  
Lancet, II, 7726, 663 - 1971.
- 354 - KARLSSON K.E., GARZON A.A., SHAFTAN G.W. et CHU-JENG-CHU -  
Increased blood-loss associated with administration of certain  
plasma expanders : dextran 75, dextran 40 and hydroxyethyl  
starch.  
Surgery, 62, 670-678 - 1967.
- 355 - KARNOVSKY M.L. -  
Metabolic basis of phagocytic activity -  
Physiol. Rev. 42, 1, 143-169 - 1962.

- 356 - KATO L., GOZSY B., LEMIEUX M. et St JEAN A. -  
Effect of phenothiazine, thioxanthène, and butyrophenones  
derivates on capillary permeability alterations induced by  
dextran in rat.  
"The butyrophenones in psychiatry" by LEHMANN H.E. et BAN T.A.  
1 vol. pp. 12-18. Association de recherches psycho-pharmacologiques  
de QUEBEC. 1964.
- 357 - KAZMIER F.J., SPITTELL J.A., THOMPSON J.J. Jr.) et OWEN Ch.A. Jr.-  
Effect of oral anticoagulants on factors VII, IX, X and II.  
Arch. Int. Med., 115, 667 - 1965.
- 358 - KEDEN W.S. and FRIEDMAN E.A. -  
Obstructive uropathy complicating anticoagulant therapy.  
New Engl. J. Med., 265, 283-284 - 1961.
- 359 - KERNAN R.P. -  
Spectroscopic studies of frog muscle during sodium uptake and  
excretion.  
J. Physiol. (London), 169, 4, 862-878 - 1963.
- 360 - KERWIN A.J. -  
Fatal myocarditis due to sensitivity to phenindione.  
Canad. med., Ass. J., 90, 1418-1419 - 1964.
- 361 - KILLMAN J.W., WALDHAUSEN J.A., SHUMACKER H.B. -  
Effects of low molecular weight dextran on peripheral blood  
flow with controlled cardiac output.  
Ann. Surg., 166, 190-194 - 1967.
- 362 - KIRKEBY K. -  
A granulocytosis following treatment with phenylindanedione.  
Lancet (2), 580-581 - 1954.
- 363 - KJELLMAN H. -  
Biological effects of dextran. Dependence upon molecular  
weight.  
J. Mond. Pharm., 6, 58 - 1963.
- 364 - KLINGENSMITH W. and OLES P. -  
Surgical complications of dicumarol therapy.  
Amer. J. Surg., 108, 640-644 - 1964.
- 365 - KLINGENSMITH W. -  
Surgical implications of hemorrhage during anticoagulant  
therapy.  
Surg. Gyn. Obstet., 125, 1333-1345 - 1967.

- 366 - KNIGHT L.L. and VALENTINE E.H. -  
Spontaneous bilateral adrenal hemorrhage ; report of a case  
occurring during heparin therapy.  
J. Amer. med. Ass., 182, 1 312-1 314 - 1962.
- 367 - KNISELY M.H., STRATMAN THOMAS W.K., ELLIOT T.S. et BLOCK E.H. -  
Knowlesi malaria in monkeys. I.- Microscope pathological  
circulatory physiology of rhesus monkeys during acute plasmo-  
dium knowlesi malaria.  
J. Nat. Malaria Soc., 4, 285-300 - 1945.
- 368 - KOBOLD E., LUCAS R. et THAL A.P. -  
Médiateurs chimiques au cours du choc septique clinique.  
Surgical Forum 14, 16 - 1963.
- 369 - KOCH-WESER J. -  
Quinidine-induced hypoprothrombinemic hemorrhage in patients on  
chronic warfarin therapy.  
Ann. Int. Med., 68, 511-517 - 1968.
- 370 - KONOPKA P., TCHORZEWSKI H. -  
Le métabolisme de la sérotonine et l'activité kininogène plas-  
matique au cours du choc anaphylactique du cobaye et leur modifi-  
cation consécutive à l'administration d'acide epsilon-amino-caproï-  
que et de trasylole.  
Experientia 24, 469 - 1968.
- 371 - KOWALSKI E., KOPEC M., WEGRZYNOWICZ Z., HURWIC M. et BUDZINSKI A.Z.-  
Lysosomal concept of the platelet release reaction and viscous  
metamorphosis.  
Thromb. Diath. Haemorrh., 16, 134-152 - 1966.
- 372 - KRASNEY J.A., PANDLER F.I., HOGAN P.M., LOWE R.F. et YOUNMAN S.-  
Peripheral adrenergic basis for cardio-accelerator action of  
angiotensin.  
Am. J. Physiol. 211, 6, 1 447 - 1966.
- 373 - KREUSCHER H. -  
The action of dehydrobenzperidol on the cardiovascular system in  
man.  
Acta Anaesth. Scand., 9, 1, 39-47 - 1965.
- 374 - KREUSCHER H., FREY R. et MADJIDI A. -  
Die neuroleptanalgesie.  
Dtsch. med. wscr., 90, 721 - 1965.



- 375 - KRISHNA G., HYNIE S. et BRODIE B.B. -  
Throphyllin, a tool in the study of mechanism of inhibition of glycosis by adrenergic blocking agents.  
Pharmacologist, 78, 87-97 - 1966.
- 376 - KROLL J. -  
Studies in the effect of low molecular weight dextran upon the clotting process in vitro.  
Scand. J. clin. lab. Invest., 17, 51-56 - 1965.
- 377 - LABRAM C., AIME D. et ROUSSELOT R. -  
Une observation d'hématome bilatéral des surrénales survenu au cours d'un traitement anticoagulant.  
Bem. Hôp. (Paris), 42, 437-439 - 1966.
- 378 - LABRAM C -  
Les accidents des anticoagulants.  
Concours méd., 88, 5567-5572 - 1966.
- 379 - LA BARRE J. -  
A propos des propriétés pharmacodynamiques du R 1 625 (halopéridol) et de l'action toxique et dépressive respiratoire de quelques nouveaux analgésiques (R 875 - R 3 365 - R 4 150 - R 3 899 et R -1 406).  
Agressologie, 3 sp. : 23-28 - 1962.
- 380 - LABORIT G., BARON C. et LABORIT H. -  
Quelques résultats expérimentaux concernant l'hydergine.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2 - 1965.
- 381 - LABORIT H. -  
Sur le mécanisme physiologique du syndrome d'irritation.  
Etude expérimentale.  
Presse Méd., 57, 55, 774 - 1949.
- 382 - LABORIT H. -  
La phénothiazinyl 1-éthyl-diéthylamine (2 987 R.P. ou Diparcol) en anesthésie.  
Presse méd. 58, 47, 851 - 1950.
- 383 - LABORIT H. -  
La thérapeutique neuro-végétative du choc et de la maladie post-opératoire.  
Presse méd., 58, 138-140 - 1950.

- 384 - LABORIT H. -  
L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses.  
1 vol., Masson, Paris - 1951.
- 385 - LABORIT H. -  
Réaction organique à l'agression et choc.  
1 vol., 261 p., Masson, Paris - 1952.
- 386 - LABORIT H. -  
Réaction organique à l'agression et choc.  
1 vol. - 2ème éd. 1955, Masson, Paris - 1952.
- 387 - LABORIT H. -  
La vasoplégie progressive dans la conduite de la transfusion au  
cours des déséquilibres vaso-moteurs post-agressifs.  
Presse Méd., 60, 32, 693 - 1952.
- 388 - LABORIT H., HUGUENARD P. et ALLUAUME R. -  
Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4 560 RP).  
Presse Méd., 60, 10, 206-208 - 1952.
- 389 - LABORIT H., OBRENOVITCH L., LEGUEN P. et JOUANY J.M. -  
Action des sels potassiques et magnésiens de l'acide D-L aspar-  
tique sur l'hyperammoniémie du choc hémorragique expérimental.  
C.R. Soc. Biol., 152, 942-944 - 1958.
- LABORIT H. -  
Intérêt majeur du glucose hypertonique en réanimation.  
Presse Méd., 66, 20, 444-445 - 1958.
- 391 - LABORIT H. -  
Structures métaboliques - Activités fonctionnelles et  
pharmacologie.  
Agressologie, 3, 3, 407-420 - 1962.
- 392 - LABORIT H. -  
Structures métaboliques et fonction nerveuse.  
Agressologie, 5, 2, 99-149 - 1964.
- 393 - LABORIT H. -  
Régulations métaboliques et tissu conjonctif.  
Agressologie, 5, 5, 425-447 - 1964.

- 394 - LABORIT H. -  
Les régulations métaboliques.  
1 vol. 498 p., Masson, Paris - 1965.
- 395 - LABORIT H. -  
Un concept unitaire des mécanismes organiques et métaboliques de la réaction aux agressions.  
De la prophylaxie à la thérapeutique du choc dit irréversible.  
Agressologie, 7, 4, 299-310 - 1966.
- 396 - LABORIT H., BARON C. et WEBER B. -  
Variations de la lactacidémie sous l'effet de l'hyperventilation avec ou sans hypocapnie.  
Agressologie, 7, 4, 331-346 - 1966.
- 397 - LABORIT H., BARON C. et WEBER B. -  
Etude expérimentale de l'anoxie cérébrale obtenue par différentes méthodes. Recherche de corrélations électro-biologiques.  
Agressologie, 7, 4, 349-368 - 1966.
- 398 - LABORIT H., ORNELLAS M.R. et WEBER B. -  
L'hyperlactacidémie : facteur d'agrégation érythrocytaire intra-vasculaire (sludge), d'accélération de la vitesse de sédimentation et d'inhibition du système réticulo-endothélial.  
Etude expérimentale.  
Agressologie, 7, 4, 379-392 - 1966.
- 399 - LABORIT H. -  
Revue de quelques travaux récents concernant les lysosomes.  
Corrélations biochimiques.  
Agressologie, 8, 1-3-9 - 1967.
- 400 - LABORIT H., BARON C. et WEBER B. -  
Essai de mise en évidence expérimentale du rôle des lysosomes dans l'évolution du choc hémorragique irréversible.  
Agressologie, 8, 1, 23-33 - 1967.
- 401 - LABORIT H., BARON C. et WEBER B. -  
Survies définitives après choc hémorragique "irréversible" expérimental. Rôle de la correction métabolique et du traitement oral par la néomycine. Evolution des phosphatases acides.  
Agressologie, 8, 2, 143-148 - 1967.
- 402 - LABORIT G., BARON C. -  
Variations de la lactacidémie en hypercapnie à diverses concentrations de CO<sub>2</sub>.  
Agressologie, 8, 2, 155-162 - 1967.

- 403 - LABORIT H. -  
Etude d'ensemble des mécanismes d'action de l'adrénaline et des agents dits alpha et bêta lytiques sur le système cardio-vasculaire.  
Agressologie, 8, 6, 487-512 - 1967.
- 404 - LABORIT H., BARON C., WEBER B. et FUKUNAGA A. -  
Etude du mécanisme d'action de l'adrénaline et des drogues dites alpha et bêta-lytiques sur la consommation d'oxygène, le système cardio-vasculaire et la lactacidémie du lapin.  
Agressologie, 8, 6, 523-541 - 1967.
- 405 - LABORIT H., ORNELLAS M.R. -  
Hyperlactacidémie as a factor of thrombocyte adhesiveness.  
Experientia, 25, 1 035-1 036 - 1969.
- 406 - LAM C.R. and HOOKER D.H. -  
Pulmonary embolism ; a statistical study with particular reference to the value of certain preventive measures.  
Ann. Surg., 123, 229 - 1946.
- 407 - LAMY J., MICHOTTEY G., BRICOT R. et ASSADOURIAN R. -  
A propos de quelques accidents abdominaux au cours des traitements par anticoagulants.  
Marseille Chir., 18, 622-628 - 1966.
- 408 - LANGE L.S. -  
Lower limb palsies with hypoprothrombinaemia.  
Brit. med. J. (2), 93-94 - 1966.
- 409 - LANGLOIS J. et BINET J.P. -  
L'embolie pulmonaire aigue massive. Diagnostic et traitement.  
Rev. Prat., 17; 4 909 - 1967.
- 410 - LANGSJOEN P.H. -  
The use of low molecular weight dextran in acute myocardial infarction in : conference on evaluation of low molecular weight dextran in shock. Pharmacology and pertinent rheology.  
Edit. Nat. Acad. Sc., Washington, p. 113 - 1963.
- 411 - LANGSJOEN P.H., SANCHEZ S.A., LYNCH D.J. et INMON T.W. -  
The treatment of myocardial infarction with low molecular weight dextran.  
Amer. Heart. J., 76, 28-34 - 1968.



- 412 - LARCAN A. -  
Eléments de rhéologie.  
Ann. Anesth. Franç. VI, spécial 2 - 1965.
- 413 - LARCAN A. -  
Définition du sluge et quelques faits cliniques expérimentaux.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2 - 1965.
- 414 - LARCAN A., AKOUN G., CALAMAI M. et GENETET B. -  
Le dextran de faible poids moléculaire.  
Journées de réanimation, 4e série, 375-402 - S.P.E.I. ed; Paris 1967.
- 415 - LARCAN A., STREIFF F., GENETET B., et BERNEZ R. -  
Modifications de quelques constantes sanguines (viscosité, vitesse de sédimentation, groupage) sous l'influence du dextran de poids moléculaire bas.  
Journées de Réanimation, Nancy, 6-8 mai 1966 in Problèmes de réanimation, 4e série, 449-459, S.P.E.I. éd., Paris, 1967.
- 416 - LARCAN A., STREIFF F., PETERS A. et ALEXANDRE P. -  
Etude in vitro de l'action du dextran de poids moléculaire bas sur l'hémostase. Journées de Réanimation, Nancy, 6-8 mai 1966, in problèmes de réanimation, 4e série, 479-492 - S.P.E.I. ed. Paris - 1967.
- 417 - LARCAN A., BERTRAND P. et RICHON-CALAMAI M. -  
Les accidents cutanés nécro-bulleux dus aux anti-vitamines K.  
Presse méd., 76, 1 217-1 220 - 1968.
- 418 - LARCAN A., RABY C., STREIFF F., CALAMAI M. et ALEXANDRE P. -  
Le renouveau de l'héparinothérapie.  
Presse méd., 78, n° 2, 67 - 1968.
- 419 - LASSNER J., BROWN A.S., FOLDES F.F., KREUSCHER H., NILSSON E., RITSEMA VAN ECK C. et VOURE'H G. -  
La neuroleptanalgie (Colloque, Copenhague 1966)  
In cahiers d'Anesth. 15, 8, 979-1 022 - 1967.
- 420 - LASZLO M.H. -  
Constrictive pericarditis as sequel to hemopericardium ;  
report of case following anticoagulant therapy.  
Ann. intern. Méd., 46, 403-413 - 1957.
- 421 - LAUDENBACH F., SCHEFFER P. et FERRAND D. -  
Les extractions dentaires sont possibles sous traitement anti-coagulant.  
Rev. Stomat. (Paris), 67, 416-419 - 1966.

- 422 - LAZAR A. (Mme) -  
 "Hématome spontané péri-rénal" (à propos d'un cas survenu chez  
 un malade traité régulièrement par les antivitamines K).  
 Thèse Paris 1965.
- 423 - LAZORTHES G., CAMPAN L. -  
 L'hypothermie dans le traitement des traumatismes cranio-  
 cérébraux.  
 1er Congrès Internat. de Sciences Neurol. - Bruxelles,  
 21-28 juillet 1957.  
 Excepta Medica, Amsterdam - 1957.
- 424 - LEBLANC M., MICHIELS R., BEAUFILS J.P. et JUSTRABO -  
 Les hématomes bilatéraux des glandes surrénales. Complications  
 du traitement anticoagulant.  
 (à propos d'une nouvelle observation anatomo-clinique).  
 Sem. Hôp. Paris, 44, 302-307 - 1968.
- 425 - LE BRIGAND H. -  
 La maladie thrombo-embolique en chirurgie thoracique  
 (chirurgie cardiaque exceptée).  
 Phlébologie, 14, 261-273 - 1961.
- 426 - LEDRU J., RACHAIL M; GROSLAMBERT R. et GACHON J. -  
 Hémi-syndrome cérébelleux avec paralysie des nerfs crâniens  
 d'origine hémorragique survenu au cours d'un traitement  
 anticoagulant.  
 Grenoble méd. Chir., 3, 315-317 - 1965.
- 427 - LELAND D.S., SASAHARA A.A. -  
 Hemodynamic observations in patients with pulmonary thrombo-  
 embolism. Pulmonary embolic disease.  
 Grune and Straaton (Edit.), 110 - 1965.
- 428 - LENEGRE J. et GERBAUX A. -  
 Thromboses artérielles pulmonaires et embolies pulmonaires.  
 Rapport XXXème Congrès Franç. de Med. Alger, Masson Edit.  
 {400 références} - 1955.
- 429 - LEPLEY D., MARI C. et ELLISON E. -  
 Influence of low molecular weight dextran on acute occlusion  
 of the mesenteric vein.  
 Surg. Forum, 328-329 - 1951.
- 430 - LEVINE M.S. and WHELAN T.S. jr. -  
 Small bowel infarction due to intra mural hematoma during  
 anticoagulant therapy.  
 Arch. Surg. (Chicago), 95, 245-248 - 1967.

- 431 - LINK K.P. -  
A history of anticoagulants symposium.  
Ed. Irving S. Wright. Grune and Stratton N.Y. - 1960.
- 432 - LIPPMANN W., WISHNICK M. -  
Effects of the administration of epsilon amino-caproic acid  
on catecholamine and serotonin levels in the rat and dog.  
J. Pharmacol. exp. théor. 150, 2, 196-202 - 1965
- 433 - LITWIN M.S., BERGENTZ S.E., CARSTEN A., GELIN L.E., RUDENSTAM C.M.  
et SODERHOLM B. -  
Hidden acidosis following intravascular red cell aggregation in  
dogs : effects of high and low viscosity dextran.  
Ann. Surg., 161, 532-538 - 1965.
- 434 - LLAMAS R., and SWENSON E.W. -  
Diagnostic clues in pulmonary thrombo-embolism exalucited by  
angiographic and ventilation-blood flow studies.  
Thorax 20, 327 - 1965.
- 435 - LONGERBEAM J.K. et LILLEHEI R.C. -  
Evidence of effect of low molecular weight dextran on shock  
in experimental animals in : conf. on evaluation of low  
molecular weight dextran in shock.  
Pharmacology and pertinent rheology.  
Edit. Nat. Acad. Sc. Washington, 98-99 - 1963.
- 436 - LOUVEL J. et FRILEUX C. -  
Thrombophlébites.  
Encyclopédie médicochirurgicale : le coeur, n° 2 .
- 437 - LUTON E.F. -  
Carbon tetrachloride exposure during anticoagulant therapy.  
Dangerous enchancement of hypoprothrombinemic effect.  
J. Amer. med. Ass., 194, 1 386-1 387 - 1965.
- 438 - LINK K.P., OVERMAN R.S., SULLIVAN W.R., HUEBNER C.F. and  
SCHEEL L.D. -  
Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IX - Hypopro-  
thrombinemia in the rat induced by salicylic acid.  
J. Biol. chem., 147, 463-474 - 1943.
- 439 - LEYMARIOS J. -  
Les hémorragies du tube digestif au cours des traitements  
anticoagulants.  
Presse méd., 75, 207-208 - 1967.

- 440 - MAC CORD M.C. and TAGUCHI J.J. -  
Non specific pericarditis : a fatal case.  
Arch. intern. Med., 87, 727-731 - 1951.
- 441 - MAC DONALD F.D., MYERS A.R. and PARDO R. -  
Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy.  
J. Amer. Ass., 198, 1 052 - 1 056 - 1966.
- 442 - MAC DONALD M.G. et ROBINSON D.S. -  
Clinical observations of possible barbiturate interference  
with anticoagulation.  
J.A.M.A., 204 - 95 - 1968.
- 443 - MAC GINN S., WHITE P.D. -  
Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism : its clinical  
recognition.  
J.A.M.A., 104, 1 473 - 1935.
- 444 - MAC LAUGHLIN G.E., MAC CARTY D.J. Jr. and SEGAL B.L. -  
Hemarthrosis complicating anticoagulant therapy. RUport of three  
cases.  
J. Amer. med. Ass., 196, 1 020 - 1 021 - 1966.
- 445 - MAC MURTRY J.D., POOL J.L. et NOVA H.R.-  
The use of rheomacroder in the surgery of intracranial  
aneurysms.  
J. Neurosurg., 26, 218-222 - 1967.
- 446 - MAGENDIE J., BRUN G., DUCAUD P. et MAGENDIE J. -  
Hématome rétro-péritonéal et traitement anticoagulant.  
Bordeaux chir. (4), 163-165 - 1964.
- 447 - MAILLOUX L., SCHWARTZ C.D., CAPIZZI R., KIM D.E., ONESTI G. et  
RAMIREZ D. -  
Acute renal failure after administration of low molecular  
weight dextran.  
New Engl. J. Med., 277, 1 113 - 1 118 - 1967.
- 448 - MAKOUS N. and VAN DER VEER J. B. -  
Severe drug sensitivity reaction to phenindione.  
J. Amer. med. Ass., 155, 739-741 - 1954.
- 449 - MARCHAL G., SAMAMA M. et CHARON P. -  
Les conditions de la résistance aux antivitamines K.  
Sem. Hôp. Paris, 40, 623-627 - 1964.



- 450 - MARCUS A.J., ZUCKER M.B. -  
The physiology of blood platelets.  
New-York, Grune and Stratton - 1965.
- 451 - MARION P., TARTULIER M. et DELEUZE R. -  
Embolies pulmonaires. Faits cliniques et expérimentaux.  
Sem. Hôp. Paris, 29, 4 048 - 1953.
- 452 - MARION P. -  
Embolie pulmonaire post-opératoire précoce.  
Soc. Chir. LYON - 20 février 1958.  
Lyon chir., 54, 4, 619 - 1958.
- 453 - MARION P. -  
A propos de la prévention des embolies pulmonaires post-opératoires.  
Soc. Chir. LYON, 28 janvier 1960.  
Lyon chir., 56, 3, 457-458 - 1960.
- 454 - MARION P. et ESTANOVE S. -  
A propos de la prévention des complications thrombo-emboliques post-opératoires en chirurgie abdominale.  
Lyon chirurg., 59, 872-875 - 1963.
- 455 - MARION P. et ESTANOVE S. -  
A propos du traitement anticoagulant préventif systématique dans les suites opératoires.  
Anesth. Analg. Réan., 5 - 1964
- 456 - MARION P. et ESTANOVE S. -  
A propos des accidents thrombo-emboliques en chirurgie abdominale et digestive haute. Intérêt de la prévention de principe par les antivitaminés K.  
Soc. Chir. LYON, 9 février 1967.  
Lyon chir., 63, 443- 1967.
- 457 - MARION P. -  
Phlébites et embolies.  
43e GUIDE HOTEL DE L'EUROPE.  
Enseignement post-universitaire.  
Lyon médical, 225 , 1138-1142 - 1971.
- 458 - MARION P. et ESTANOVE S. -  
Quelques sièges de l'embolectomie pulmonaire. Considérations sur l'étiologie de l'embolie pulmonaire post-opératoire.  
5ème journées angéiologiques de langue française.  
L'Expansion, éditeur 1971.

- 459 - MARLEY E. -  
Release of an adrenalin-like substances by electrical stimulation of the brain stem.  
In "Ciba Symposium on Adrenergic Mechanisms", pp. 424-431.  
Ed. by J.R. Vane Foundation G.E.W. Wolstenholme and Maeye O'Connor, J. and A. Churchill (London) 1960.
- 460 - MATHESON N.A. et ROBERTSON J.W. -  
Effects of dextran 40 on post-operative renal hemodynamics.  
Lancet I, 251-253 - 1966.
- 461 - MATHIEU J., DARGENT D. et MOINE C. -  
Les ménométorrhagies chez la femme soumise à un traitement anticoagulant au long cours.  
Lyon méd., 219, 1 741 - 1 757 - 1968.
462. - MAUPIN B. -  
Présentation des plaquettes sanguines (Etude physiologique et clinique).  
Cah. Méd. Lyon, 44, 6, 467-478 - 1968.
- 463 - MAZARS G., ROGE R., CHODKIEWICZ J.P. et MERIENNE L. -  
Les hémorragies intracrâniennes au cours des traitements par anticoagulants : étude de 31 cas opérés.  
Rev. neurol., 114, 386-389 - 1966.
- 464 - MAZARS G., RIBADEAU DU MAS C. et ROGE R. -  
Accidents hémorragiques cérébraux au cours des traitements anticoagulants. Indications opératoires et résultats à propos de 38 cas opérés.  
Marseille méd., 104, 27-30 - 1967.
- 465 - MENDER W.M., WAKIM K.G. et BOLLMAN J.L. -  
Chemical quantitation of epinephrine and norepinephrine in plasma.  
1 vol. Charles C. Thomas, Springfield - 1959.
- 466 - MERCIER ET JEZGABEL -  
Exophtalmie de cause peu commune. Hématome rétro-orbitaire par traitement anticoagulant.  
Rev. Oto-Neuro., Opht., 53, 300-301 - 1961.

- 467 - MENON I.S. -  
Phenindione and paralytic ileus.  
Lancet (1), 1 421-1 422 - 1966.
- 468 - MERLEN J.F. et COGET J. -  
Des effets vasculaires de l'hydergine, de son influence sur la microcirculation et de son action anti-sludge.  
Ann. Anesth. Franç., VI, special 2 - 1965.
- 469 - MERLE D'AUBIGNE R., TUBIANA R. et DUPARC J. -  
Les complications thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique.  
Sem. Hôp. Paris, 31, 2 384-2 844 - 1955.
- 470 - MEUNIER P., MENTZER C., MOLHO D. -  
Sur l'activité anti-vitamine K d'une indanedione.  
C.R. Ac. Sci. 224, 1 666 - 1947.
- 471 - MEUNIER P., MENTZER C., MOLHO D. -  
Note rectificative concernant l'activité antivitamine K de "Phenyl-indane-dione".  
Presse méd., 62, 30, 642-643 - 1954.
- 472 - MEYER W.L., FISCHER E.H. et KREBS E.G. -  
Activation of skeletal muscle phosphorylase b kinase by  $\text{Ca}^{++}$ .  
Biochemistry, 3, 1 033-1 039 - 1964.
- 473 - MICHALEK H., GATTI G.L. et POCCHIARI F. -  
Effet of triperidol on carbohydrate and amino-acid metabolism in rat brain-cortex slices.  
Biochem. J., 110, 2, 237-241 - 1968.
- 474 - MICHEL A., GUILLEMIN G., DUBOIS J., CUILLERET J., SPAY G. et MONTAGNE D. -  
Essai d'analyse de 85 cas de maladie thrombo-embolique post-opératoire survenue chez 6 398 patients.  
Lyon Chirurg., 63, 437-440 - 1967.
- 475 - MOINE M. -  
Les neuroleptiques en anesthésiologie : essais personnels d'utilisation du bupéridol.  
Ann. Anesth. Franç., IX, 2, 389-400 - 1968.
- 476 - MOLHO D. -  
Préparations synthétiques et mode d'action de quelques hypoprothrombinémiants. Relations entre la structure chimique et l'activité pharmacologique.  
Thèse Paris - 1953.

- 477 - MONOD O. et KATEB E. -  
Embolies pulmonaires et scintigraphie.  
Soc. Franç. Patho. Resp. 1968.
- 478 - MOOLTEN S.E. -  
Symmetrical hemorrhagic necrosis of adrenal glands complicating coronary thrombosis ; case report with discussion of possible rôle of cortico tropin and heparin.  
J. Mt. Sinaï hosp., 24, 1 042-1 046 - 1957.
- 479 - MORGAN T.O., LITTLE J.M. et EVANS W.A. -  
Renal failure associated with low molecular weight dextran infusion  
Brit. med. J., I, 737-739 - 1966.
- 480 - MORIN P., CHABRIER J. et CHOUKROUN J. -  
Des effets cliniques de l'hydergine en gynécologie et obstétrique.  
Ann. Anesth. franç., VI, spécial 2 - 1965.
- 481 - MOSSAND J.C. et DELIGNE P. -  
Essais d'analgésie post-opératoire par un sel hydrosoluble injectable d'acide acétylsalicylique (Aspergic).  
Ann. Anesth. franç., XIII, 1, 1-9 - 1972.
- 482 - MOUNIER-KUHN P., PLAUCHU M., BONNEFOY J. et CAJFINGER H. -  
Hématome pharyngo-laryngé et cervico-thoracique au cours d'un traitement anticoagulant.  
J. franç. oto-rhino-laryng., 7, 945-947 - 1958.
- 483 - MOUNTS J.D., MOLNAR W., MARABLE S.A. et WOOLEY C.F. -  
Angiography in recent pulmonary embolism with follow up studies.  
Radiology 83, 173 - 1966.
- 484 - MOUSSET M. -  
Contribution à l'étude de la prévention des thromboses post-opératoires par l'hydergine.  
Thèse Lyon - 1969.
- 485 - MULLER SCHMID P. -  
Mütterliche mortalität in der Geburtshilfe an der Universität frauenklinik Basel in den jahren 1869 - 1953. In thrombose und Embolie Referate der I. Internationalen Tagung-Basel, 1914, Herausgegeben von Th. Koller und W.R. Merz, Basel : Schwabe ver 1955, 1 010-1 012 - 1955.



- 486 - MULLER-SCHMID P. -  
Gynäkologische postoperative Mortalität an der Universität frauenklinik Basel in den Jahren 1901-1953. In thrombose und Embolie Referate du. I- Internationalen Tagung. Basel, 1914, Herausgegeben von Th. Koller und W.R. Merz, Basel : Schwabe ver 1955, 1 012-1 014. 1955.
- 487 - MUNDELEER P. -  
Contrôle de la profondeur d'une neuroleptanalgesie. Agressologie, 3, sp. : 67-72 - 1962.
- 488 - MUNDELEER P. -  
Neuroleptanalgesie. Encycl. Médico. chir., (traité Anesth.-Réan), 36502 A. 10 1966.
- 489 - MUNROE J.F., SHIPP J.C. -  
Glucose metabolism in leucocytes from patients with diabetes mellitus, with and without hypercholesteremia. Diabetes, 14, 9, 584-590 - 1965.
- 490 - MURNAGHAN D., MAC GINN S. and WHITE P. -  
Pulmonary embolism with and without acute cor pulmonare, with especial reference to E.C.G. Am. Heart. J. 25, 573 - 1943.
- 491 - MURRAY D. -  
Heparin in thrombosis and blood vessel surgery. Surg. Gynec. obst., 72, 340 - 1941.
- 492 - MURRAY G. -  
Anticoagulants in venous thrombosis and the prevention of pulmonary embolism. Surg. Gyn. Obst. 84, 665 - 1948.
- 493 - MUSTARD J.F. - PACKHAM M.A. -  
Factors influencing platelet function : adhesion, release, and aggregation. Pharmacol. Reviews, 22, n°2, 97-187 - 1970.
- 494 - NAGEL D. -  
Tierexperimentelle und klinische untersuchungen zur zusätzlichen therapie mit proteaseinhibitoren bei der perforationsperitonitis. Bull. Soc. Int. chir., 3, 145 - 1968.

- 495 - NALBANDIAN R.M., MADER I.J., BARRET J.L., PEARCE J.F. and RUPP E.C.  
Petechias, ecchymosis and necrosis of skin induced by coumarin congeners.  
Rare, occasionally lethal complication of anti-coagulant therapy.  
J. Amer. med. Ass., 192, 603-608 - 1965.
- 496 - NEIL E. -  
Peripheral receptor concerned in the response to hypoxia.  
Proc. int. Symp. Cardiovascular-Resp. Effects hypoxia.  
Ed. J.D. Haster, D.B., Jennings.  
1 vol. (pp. 110-124) Karger, Basel/New-York, 1966.- 1965.
- 497 - NELSON R.M., POULSON A.M., LYMAN J.H. et HENRY J.W. -  
Evaluation of tris (hydroxyméthyl) amino-méthane (THAM) in experimental hemorrhagic shock.  
Surgery, 54, 86-92 - 1963.
- 498 - NEU L.Y., WATERFIELD J.R. and ASH P.J. -  
Prophylactic anticoagulation orthopedic patient.  
Ann. Int. Med., 62, 463-467 - 1965.
- 499 - NEUHOF H. -  
Venous thrombosis and pulmonary embolism.  
Grune and Stratton - 1958.
- 500 - NILSSON E. et JANSSEN P. -  
Neuroleptanalgesia, an alternative to general anaesthesia.  
Acta Anesth. Scandinav., 5, 73-84 - 1961.
- 501 - NOUR-ELDIN F. and WILKINSON J.F. -  
A congenital blood-clotting anomaly resembling coumarine induced defect.  
Brit. med.J., (1), 1 161-1 162 - 1959.
- 502 - NOURIZADEH A.R. and PITTS F.W. -  
Hemorrhage into pituitary adenoma during anticoagulant therapy.  
J; Amer. med. Ass., 193, 623-625 - 1965.
- 503 - OAKLEY D.P. and LAUTCH H. -  
Haloperidol and anticoagulant treatment.  
Lancet, (2), 1 231 - 1963.
- 504 - O'BRIEN J.R. -  
Effects of salicylates on human platelets.  
Lancet, I, n° 7546, 779-783 - 1968.

- 505 - O'CONNOR W.R., PRESTON F.W. and THEIS F.V. -  
Retroperitoneal lumbar hemorrhage following lumbar sympathetic  
block during treatment with dicumarol.  
Ann. Surg., 131, 575-580 - 1950.
- 506 - DE OLIVEIRA M.P., ROTSCCHILD A.M.-  
Effects of catecholamines on rat mesentery mast cells.  
Nature (London), 218, 5 139, 382-384 - 1968.
- 507 - OLIVER M.F., ROBERTS S.D., HAYES D., PANTRIDGE J.F., SUZMAN M.M. and  
BERSOHN I. -  
Effect of atomid and ethyl-chlorophenoxy-isobutyrate on  
anticoagulant requirements.  
Lancet, (1), 143-144 - 1963.
- 508 - O'REILLY R.A., AGGELER P.M., HOAG M.S., LEON L.S. and KROPATKIN M.L.  
Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin  
anticoagulant drugs. The first reported kindred.  
New Engl. J. Med., 271, 809-815 - 1964.
- 509 - O'REILLY R.A. et AGGELER P.M. -  
Coumarin anticoagulant drug-hereditary resistance in man.  
Federation Proc., 24, 1 266 - 1965.
- 510 - ORNELLAS M.R., LABORIT H. -  
Oxydation phosphorylante : découplage au niveau des mitochon-  
dries du foie de rat par l'A.G. 310, réducteur des enzymes N A D et  
N A D P.  
Agressologie, 9, 4, 507-511 - 1968.
- 511 - OTTO-SERVAIS M. et LECOMTE J. -  
Inhibition de l'acide epsilon-amino-caproïque des réactions  
anaphylactiques générales du lapin.  
C.R. Soc. Biol., 155, 2050 - 1961.
- 512 - OWENS J.C., NEELY W.B. and OWEN W.R. -  
Effect of sodium dextrothyroxine in patients receiving antioa-  
gulants.  
New-Engl. J. Med., 266, 76-79 - 1962.
- 513 - OWREN P.A. -  
Control of anticoagulant therapy.  
Arch. Int. med., 111, 248 - 1963.

- 514 - PAILLAS J.E., SERRATRICE G., COMBALBERT A., ROUX H. et RECORDIER A.M.  
Les hématomas sous-duraux des traitements anticoagulants au long  
cours. (A propos de 20 observations).  
Marseille Chir., 18, 631-633 - 1966.
- 515 - PAILLAS J., PELLEGRIN J., COMBALBERT A. et LAVIELLE J. -  
Compression médullaire aiguë par hématome épidural au cours d'un  
traitement anticoagulant ; de l'urgence opératoire.  
Marseille Chir., 18, 631-633 - 1966.
- 516 - PARKER B.M. and SMITH J.R. -  
Pulmonary embolism and infarctus.  
A review of the physiologic consequences of pulmonary arterial  
obstruction.  
Amer. J. of Med. 24, 402 - 1958.
- 517 - PEARSON W.T. - JOHNSON G.S. et MURPHY G.P. -  
Hemodynamic changes from low molecular weight dextran.  
Arch. Surg., 88, 999-1 002 - 1964.
- 518 - PECKER J., LE BEGUEC P. -  
Essai clinique de l'acétylsalicylate de lysine injectable en  
neuro-chirurgie.  
Ouest Méd. XXIV, n° 13 à 17, 1 419-1 421 - 1971.
- 519 - PERKINS J. -  
Phenindione Jaundice  
Lancet (1), 125-127 - 1962.
- 520 - PERKINS J. -  
Phenindione sensitivity.  
Lancet (1), 127-130, 1962.
- 521 - PEROT C.J. -  
Bases biologiques du traitement prophylactique des thromboses  
post-opératoires.  
3e confrontation CHOAY - Bendor 1971.
- 522 - PEYCELON R., DELORE X., PORTA J.P. et DALLE-VACCHE G. -  
A propos des complications abdominales des traitements antioa-  
gulants.  
Lyon, chir., 62, 388-391 - 1966.
- 523 - PHANSALKER H.R. -  
Phenindione hepatitis.  
Brit. med. J., (1), 724 - 1962.



- 524 - PIERI J. et PINAS E. -  
Un cas de paralysie sciatique d'origine insolite.  
Marseille méd., 101, 131-132 - 1964.
- 525 - PIGEAUD H., GABRIEL H. et MARTIN P. -  
Phlébites post-molaires traitées par l'héparine. Hémorragie  
intrapéritonéale mortelle d'origine ovarienne.  
Bull. Féd. Gynéc. Obstét. franç., 11, 306-307 - 1959.
- 526 - PILCHER R. -  
Slowly fatal pulmonary embolism.  
Lancet 2, 942 - 1938
- 527 - PILGERAM L.O. -  
Blood coagulability and oral contraception.  
Brit. med. J., (1), 883-884 - 1964.
- 528 - PIOVELLA C. -  
Effets de l'hydergine sur la micro-circulation.  
Ann. Anesth. Franç., VI, special 2 - 1965.
- 529 - PIOVELLA C. -  
Rhéomacrodex et microcirculation.  
Journées de Réanimation, Nancy, 6-8 mai 1966 in Problèmes de  
réanimation, 4e série, 403-412.  
S.P.E.I. éd., Paris - 1967.
- 530 - PIRK L.A. and ENGELBERG R. -  
Hypoprothrombinemic action of quinine sulfate.  
J. Amer. med. Ass., 128, 1 093- 1 095 - 1945.
- 531 - PONDER E. et PONDER R. V. -  
Age and molecular weight of dextrans, their coating effects  
and their interaction with serum albumin.  
Nature, 190, 277-278 - 1961.
- 532 - PORTAL R.W. and EMANUEL R.W. -  
Phenindione hepatitis complicating anticoagulant therapy.  
Brit. med. J., (2), 13-18-1319 - 1961.
- 533 - POULIQUEN Y., ROUSSELIE F. et HAUT J. -  
Hématome choroïdien spontané au cours d'un traitement par les  
anticoagulants.  
Bull. Soc. ophtal. Fr., 487-489 - 1966.

- 534 - PRATESI F. et d'AYALA-VALVA G. -  
Farmacodinamica clinica dell'hydergina.  
Ann. Anesth. franç., VI, special 2 - 1965.
- 535 - PYORALA K. and KEKKI M. -  
Decreased anticoagulant tolerance during methandrostenolone  
therapy.  
Scand. J. clin. lab. Invest., 15, 367-374 - 1963.
- 536 - RAAB W. -  
Influence of antifibrinolytic substances on allergic reactions.  
Experiments with epsilon-amino-caproic acid and amino-methyl-  
cyclo-hexane-carbonic acid.  
Experienta 24, 250 - 1968.
- 537 - RABY C. -  
Hemostase et coagulation.  
S.P.E.I. ED., Paris - 1960.
- 538 - RABY C. -  
Un critère d'efficacité des traitements hepariniques.  
Ann. Anesth. Franç., 5 'n° spécial), 129-133 - 1964.
- 539 - RABY C. -  
Biologie des hémorragies et des thromboses.  
Masson et Cie Ed. - 1966.
- 540 - RABY C. -  
L'héparinothérapie contrôlée.  
Presse méd., 75, 1526 - 1967.
- 541 - RABY C. et VAIRE E. -  
Le double aspect de l'hypercoagulabilité.  
Gaz. méd. de France, 74, 4 829-4 845 - 1967.
- 542 - RABY C. -  
La thérapeutique anticoagulante par les antivitamines K;  
une grande illusion.  
Confrontations, Revue médicale et scientifique Choay, n°1,  
p. 41 - 1968.
- 543 - RABY C. et BERTRAND H. -  
Dextran et coagulation dynamique.  
Presse méd., 77, 1 819-1 820 - 1969.

- 544 - RABY C. -  
Coagulations intravasculaires disséminées et localisées.  
1 vol., Edit. Masson et Cie - Paris - 1970.
- 545 - RACINET P. -  
Essais cliniques en chirurgie cervico-faciale d'un neuroleptique nouveau le 2.028 M.D. (haloanisone).  
Thèse méd., Lyon - 1963.
- 546 - RADOMAN V., TROY F., BAUR O. et ROUX J. -  
Essais de neuroleptanalgésie en anesthésie de chirurgie d'urgence (à propos de 95 observations).  
Ann. Anesth. franç., VII, 3, 749-756 - 1967.
- 547 - RAISON J.C.A. -  
The effects of improving tissue perfusion using low molecular weight dextran in extracorporeal circulation.  
Bibl. Anat., 7, 225-261 - 1965.
- 548 - RAPELA C.E., HOUSSAY B.A. -  
Adrénaline et noradrénaline du sang surrénal pendant l'asphyxie.  
C.R. Soc. Biol. 146, 1 977-1 978 - 1952.
- 549 - RAPIN M. AMSTUTZ Ph., GORCE F., BAROIS A., et GOULON M.-  
Anurie par néphropathie intersticielle au cours d'un traitement prolongé par la phénindione.  
Presse méd., 72, 2 279-2 284 - 1964.
- 550 - RAYNAUD R. et BROCHIER M. (Mlle) -  
Les états d'hypercoagulabilité au cours des traitements anticoagulants.  
Path. Biol., 8, 961-970 - 1960.
- 551 - RAYNAUD R., BROCHIER M. et CHATELAIN Br. -  
L'héparinothérapie par voie sous-cutanée.  
Sem. Hôp., 43, 1 628-1 629 - 1967.
- 552 - REBER K. et STUDER A. -  
Beeinflussung der Wirkung einiger indirekter anticoagulantien durch monoaminoxidase-hemmer.  
Thromb. Diath. Haemorrh., 14, 83-97 - 1965.
- 553 - REBUT A.M.-(Mlle). -  
Les accidents abdominaux aigus pseudo-occlusifs de la thérapeutique anticoagulante.  
Thèse Paris - 1962.

- 554 - REMINGTON J.W., HAMILTON W.F., BOYD G.H. Jr., HAMILTON W.F. Jr.  
et CADDEL H.M. -  
Role of vaso-constriction in the response of the dog to  
hemorrhage.  
Amer. J. Physiol. 161, 116 - 1950.
- 555 - REUSE J.J. -  
Considérations pharmacodynamiques au sujet des neuroleptiques.  
Agresœologie, III, sp. 17-21 - 1962.
- 556 - REVOL L., CROIZAT P., FAVRE-GILLY J.,-  
Hémophilie.  
E.M.C. , 13020 - 1965.
- 557 - REVOL L. et THOUVEREZ J.P. -  
Les thrombopathies ou insuffisances plaquettaires fonctionnelles.  
Cah. méd. Lyon, 44, 6, 535-559 - 1968.
- 558 - ROBERT D'ESHOUGES J. -  
Le rhumatologue devant les antivitamines K.  
Sem. Hôp. Paris 42, 1582-1584 - 1966.
- 559 - ROBIN E.D. -  
Ventilation-perfusion abnormalities in pulmonary embolism.  
In pulmonary embolic disease.  
Grune and Stratton Edit. New-York. - 1965.
- 560 - ROCHAeSILVA M. -  
The physiological signifiante of bradykinine. In "structure and  
function of biologically active peptides : bradykinine,kallidin  
and congeneers".  
Trans. N.Y. Acad. Sc. 104, 1, 186-211 - 1963.
- 561 - ROCHA e SILVA M. -  
Signification physiologique de la bradykinine.  
Ann. New-York Acad. Sc. 104, 1, 190-211 - 1963.
- 562 - ROMETTI A. -  
Prévention des accidents thrombo-emboliques après prostatectomie.  
J. Urol., 68, 445-463 - 1962.
- 563 - ROSE O.A., OTT R.H. Jr. and MAIER H.C. -  
Hemo-pericardium with tamponade during anticoagulant therapy for  
myocardial infarct ; report of case with recovery following  
pericardiectomy.  
J. Amer. med. Ass., 152, 1 221, 1 223 - 1953.



- 564 - ROOS J. and VAN JOOST H.E. -  
The cause of bleeding during anticoagulant treatment.  
Acta med. scand., 178, 129-131 - 1965.
- 565 - ROOS E.J., WHITE F.W. -  
Role of catecholamines release in cardiovascular responses to  
angiotensin.  
Amer. J. Physiol., 211, 6, 1 419-1 423 - 1966.
- 566 - ROQUEBERT J., COURTOIS P., DUMARTIN A., CANELLAS J. et SABATHIE M.-  
De l'influence des neuroleptiques sur les effets secondaires des  
analgésiques. Etude expérimentale.  
Ann. Anesth. franç. IX, 2, 321-327 - 1968.
- 567 - ROSKAM J. -  
L'hémostase spontanée - Physiologie- Pharmacodynamie, clinique.  
1 vol. 188 p., Masson et Cie éd.- 1951.
- 568 - ROSKAM J. -  
La première phase de la coagulation. Ses rapports avec l'hémos-  
tase, la thrombose et l'immunité naturelle.  
Fünftter Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie  
(Freiburg in B, 20-24 sept. 1955).  
(Springer, Verlag, Heiderlberg), pp.751 - 1956
- 569 - ROTHLIN E. -  
The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloids of  
Ergot.  
Bull. Acac. Suisse Sc. méd., 2, fasc. 4 - 1946-1947.
- 570 - ROTHLIN E. -  
Structure fonctionnelle du système neurovégétatif et points  
d'attaque des alcaloïdes de l'ergot de seigle.  
Actual. Pharmacol., 6. Masson éd., Paris - 1953.
- 571 - ROTHLIN E., FANCHAMPS A. -  
Quelques développements récents de la pharmacologie de l'ergot  
de seigle.  
Rev. Path. gle et comparée, n° 673, 1 427 - 1955.
- 572 - ROTHLIN E., CERLETTI A., EMMENEGGER H. -  
Experimental psycho-neurogenic hypertension and its treatment  
with hydrogenated ergot alkaloids (Hydergine).  
Acta med. Scand. Suppl., A 12, 27 - 1956.

- 573 - RUGGERINI R. -  
 La neuroleptanalgesia con il dehydrobenperidol (R. 4749) e il phentanyl (R. 4263) in chirurgia generale.  
 Ateneo-Pharmense., 33, supp. 1, 125 - 1963.
- 574 - RUSH B.F. et MOREHOUSE R. -  
 Volume replacement following acute bleeding compared to replacement after hemorrhagic shock. Effectiveness of dextran and buffered saline.  
 Surgery, 62, 88-96 - 1967.
- 575 - SABISTON D.C. Jr., DURHAM N.C. and WAGNER H.N. -  
 The pathophysiology of pulmonary embolism : relationships to accurate diagnosis and choice of therapy.  
 The Journ. of thor. and cardiovasc. Surg., 50, 339 - 1965.
- 576 - SAHUD M.A., AGGELER P.M. -  
 Primary platelet dysfunction : differentiation from abnormality induced by aspirin.  
 Clin. res., 17, n° 1, p. 117 - 1969.
- 577 - SALZMAN E.W., HARRIS W.H. and DE SANCTIS R.W. -  
 Anticoagulation for prevention of thrombo-embolism following fractures of the hip.  
 New Engl. J. Med., 275, 122-130 - 1966.
- 578 - SAMAMA M., PROST R.J. et CORMIER J.M. -  
 Rheomacrodex et hemostase - Journées de réanimation, Nancy, 6-8 mai 1966, in Problèmes de réanimation, 4e série, 79, 492.  
 S.P.E.I. éd., Paris - 1967.
- 579 - SANDOW D., KELLER H.P. -  
 Zur Wirkung von Cnatrykal und epsilon-aminokapronäure am anaphylaktischen meerschweinchen.  
 All. und asthma band., 13, 34 - 1967.
- 580 - SANCHEZ-HERNANDEZ J.A. -  
 Neuroleptanalgesie.  
 Ann. : Anesth. franç., V, 460-461 - 1964.
- 581-SASAHARA A.A., STEIN M., SIMON M. and LITTMAN D. -  
 Pulmonary angiography in the diagnosis of thrombo-embolic disease.  
 New England J. Med., 270, 1 075 - 1964.

- 582 - SASAHARA A.A. and STEIN M. -  
Pulmonary embolie disease - Proceedings of the symposium Boston  
1964.  
Grune and Stratton Edit. New-York (391 références) 1965.
- 583 - SCHACHTER M. -  
Some properties of kallidin, bradykinin and wap venom kinin in  
polypeptides which effect smooth muscles and blood vessels.  
1 vol., Pergam. Press. London - 1960.
- 584 - SCARLATTO G., PELLEGRINI G. -  
Recherches sur la distribution dans le rat de l'halopéridol  
marqué au tritium.  
Psychopharmacologie, 11, 2, 165-172 - 1967.
- 585 - SCEBAT L. -  
Embolie pulmonaire expérimentale.  
Rev. Prat. 17, 4 795 - 1967.
- 586 - SCHARRER I., SCHEPPING H., BREDDIN K.-  
Thrombose prophylaxe mit Aspirin - Der Einfluss von acetylsalicylsäure auf die thrombocyten aggregation in vitro und in vivo.  
Klin. Wocheschr., 47, n° 24, 1 318- 1 324 - 1969.
- 587 - SCHROGIE J.J. and SOLOMON H.M. -  
The anticoagulant response to bishydroxycoumarin.  
II - The effect of d-thyroxine, clofibrate and norethandrolone.  
Clin. pharmacol. Ther., 8, 70-77, 1967.
- 588 - SCHUMER W. -  
Physiochemical and metabolic effects of low molecular weight dextran in oligemie shock.  
J. Traumat., 7, 40-47 - 1967.
- 589 - SEE TAO YAO, SHOEMAKER W.C. -  
Plasma and whole blood viscosity changes in shock and after dextran infusion.  
Ann. Surg., 164, 973-984 - 1966.
- 590 - SEGAUL A.I., MILLS M. and WERTHEIMER H.M. -  
Intra-mural hematoma of the small bowel as a complication of anticoagulant therapy.  
Amer. J. Surg., 107, 891-894 - 1964.

- 591 - SELMONOSKY C.A., GOETZ R.H. et STATE D. -  
The role of acidosis in the irreversibility of experimental hemorrhagic shock.  
J. Surg. Res. 3, 10, 491-496 - 1963.
- 592 - SELKURT E.E. -  
Discussion de la communication de SE.BRADLEY : "hepatic blood flow in experimental shock". In "shock ad circulatory homeotasis".  
Ed. H.D. Green - The Josah Macy Jr., foundation.  
1 vol., p. 23, Madison printing Co, Madison - 1955.
- 593 - SELVARAJ R.J., SBARRA A.J. -  
Relationship of glycolytic and oxydative metabolism to particle entry and destruction in phagocytosing cells.  
Nature (London), 211, 5 055, 1 272-1 276 - 1966.
- 594 - SELYE H. -  
A syndrome produced by diverser nocuous agents.  
Nature (London) 138, 32 - 1936.
- 595 - SELYE H. -  
Stress. 1 vol. Acta Inc. Médical, Montréal - 1950.
- 596 - SENTURIA H.R., SUSMAN N., and SHYKEN H. -  
The roentgen appearance of spontaneous intra-mural hemorrhage on the small intestine associated with anticoagulant therapy.  
Amer. J. Roentgenol., 86, 62-65 - 1961.
- 597 - SEWITT S. and GALLACHER N.Q. -  
Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients.  
Lancet, 2, 981-989 - 1959.
- 598 - SHARNOFF J.G., KASS H.H. and MISTICA B.A. -  
A plan of heparinization of the surgical patient to prevent post-operative thrombo-embolism.  
Surg. gyn.Obstr., 115, 75 - 1962.
- 599 - SHARNOFF J.G. -  
Results in the prophylaxis of post-operative thrombo-embolism.  
Surg. Gyn. obstr., 123, 303-307 - 1966.
- 600 - SHOEMAKER W.C. -  
Studies on viscosity alterations in shock. Effect of high and low viscosity dextrans upon plasma and red cell volumes.  
Arch. Surg., 87, 355-361 - 1963.



- 601 - SHEPHARD N.W. -  
The chemistry and pharmacology of droperidol, phenoperidine and fentanyl. "The application of neuroleptanalgesia in anaesthetic and other practise".  
1 vol. pp. 1-17 Pergamon Press, Oxford. 1965 -
- 602 - SHEPARD R.M., WHITE H.A. and SNIRKEY A.L. -  
Anticoagulant prophylaxie of thrombo-embolism in post surgical patients.  
Amer. J. Surg., 112, 689-702 - 1966.
- 603 - SIGG A., PESTALOZZI H., CLAUS A. et KOLLER F. -  
Verstärkung der antikoagulantien Wirkung durch Butazolidin.  
Schweiz - med. Wschr., 86; 1194-1195 - 1956.
- 604 - SIGWALD J., COMTE C. et JUGE D. -  
Neuroleptics drugs.  
World Neurol., 3, 1, 78-94 - 1962.
- 605 - SILBERT B., FIGIEL L.S. and FIGIEL S.J. -  
Intra-mural jejunal hematomas secondary to anticoagulant therapy.  
Amer. J. Dig. Dis., 7, 892-899 - 1962.
- 606 - SIMON G. Cl., BLANCHET A., METAIRIE-SIMON (Mme) et DEJEAN C. -  
Deux cas d'hémorragie grave d'origine ovarienne provoquée par les anticoagulants.  
Bull. Soc. chir. Paris, 54, 242-248 - 1964.
- 607 - SKINNER D.B. and SALZMANN E.W. -  
Anticoagulant prophylaxis in surgical patients.  
Surg. Gyn. Obstr., 125, 741-746 - 1967.
- 608 - SMITH K. -  
Acute renal failure in phenindione sensitivity.  
Brit.-med. J (2) 24-26 - 1965.
- 609 - SNODGRASS P.J., AMADOR E. and WACHER W.E.C. -  
Serum enzymes in the diagnosis of pulmonary embolism.  
New York : Grune and Stratton - 1965.
- 610 - SOLOMON H.M. and SCHROGIE J.J. -  
The effect of phynylamidol on the metabolism of bishydroxycoumarin.  
J. Pharmacol. exp. Ther., 154, 660-666 - 1966.

- 611 - SOLOMON H.M., SCHROGIE J.J. and WILLIAMS D. -  
The displacement of phenylbutazone -14 C and warfarin 14 C  
from Human albumin by various drugs and fatty acids.  
Biochem. Pharmacol., 17, 143-151 - 1968.
- 612 - SOTTY M., GILLOT C. -  
Traitement des manifestations allergiques aiguës par l'acide  
epsilon-amino-caproïque.  
Presse Méd. 74, 1 943 - 1966.
- 613 - SOULIER J.P. -  
Les anticoagulants.  
Rev. Path. Comp. et Hyg. gen. 52, 219 - 1952.
- 614 - SOULIER J.P., LARRIEU M.J. -  
Les anticoagulants en thérapeutique.  
Doin, Paris - 1955.
- 616 - SOULIER J.P., BLATRIX Ch. et TILLEMENT J.P. -  
Résistance aux antivitamines K chez l'homme.  
Coeur Méd. int., 6, 37-46 - 1967.
- 617 - SPURNY O.M., RUBIN S. and WOLF J.W. -  
Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy.  
Report of two cases.  
Arch. intern. Med., 114, 103-107 - 1964.
- 618 - STACHER A. -  
Zur pathogenese der hautnekrosen bei antikoagulantientherapie.  
Wien. Klin. Wschr., 75, 820-826 - 1963.
- 619 - STEIN P.D., O'CONNOR J.F., DALEN J.E., PURSHAMRIARI A.A., HOPPIN J.,  
HAMMOND D.T., HAYNES P.W., FLEISCHNER F.G. and DEXTER L. -  
The angiographie diagnosis of acute pulmonary embolism.  
Amer. Heart J., 73, 730 - 1967.
- 620 - STEWART R.D.H., and GRAYSON M.F. -  
Thyroid function and anticoagulants.  
Scottish Med. J., 11, 360-363 - 1966.
- 621 - STINCHFIELD F.E. -, SANKARAN B. and SAMILSON R. -  
Effect of bone anticoagulant therapy on bone repair.  
J. Bone et Surg., 38-A, 270-282 - 1956.

- 622 - STORM O., HANSEN A.T. and MULLERTZ S. -  
Anticoagulant prophylaxie in thoracic surgery in thrombosis and Embolism proceedings of the first internation conference. Basel, 1964, édit. by Th. Koller and W.R. Merz, Basel : Schwabe, édit., 959-963 - 1955.
- 623 - STRAIN R.E. -  
Spinal epidural he matoma in patients on anticoagulant therapy. Ann. Surg., 159, 507-509 - 1964.
- 624 - STRAWITZ J.G., HIFT H., EHRHARDT A. et CLINE D.W. -  
Irreversible hemorrhagic shock in rats-changes in blood glucose and liver glycogen. Amer. J. Physiol., 200, 2, 261-263 - 1961.
- 625 - STUHL L., CLOT C.G. et SOTTY M. -  
Mise en évidence d'un processus fibrinolytique au cours des intolérances aux produits iodés de contraste et des états allergiques. Presse méd., 72, 2297 - 1965.
- 626 - SUKTHOMYA C. and LEVIN B. -  
Pseudotumors of kidney secondary to anticoagulant therapy-radiology, 88, 701-703 - 1967.
- 627 - SUSUKI F. et SHOEMAKER W.C. -  
Effect of low viscosity dextran on red cell circulation in hemorrhagic shock. Surgery, 304-310 - 1964.
- 628 - SUTHERLAND E.W., RALL T.W. -  
The relation of adenosine 3'5' phosphate to the action of catecholamines.  
In "Adrenergic Mechanisms " (pp. 295-304), Ciba Foundation Symposium.  
Ed. J.R. VANE, G.E.W. WOLSTENHOLME et M. O'CONNOR.  
1 vol. J et A, Churchill, London - 1960.
- 629 - TAECHLER M., CERLETTI A. -  
Zur Frage der Wirkungs : mechanismen temperatursen kondre Pharmak. Ein Beitrag zum Problem der neuroplegie und der therapeutischen hypothermie.  
S. ber. Phys. Med. Soz. Erlangen 77, 51 - 1954.
- 630 - TAESCHLER M. -  
Pharmacologie classique de l'hydergine.  
Ann. Anesth. Franç., VI, special 2 - 1965.

- 631 - TAGNON H.L., LEVENSON S.M. -  
The occurrence of fibrinolysis in shock with observations of the prothrombine time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock.  
Am. J. Med. Sc. 211, 88 - 1946.
- 632 - TAIT G.B. -  
Nephropathy during phenindione therapy.  
Lancet (2), 1198-1199 - 1960.
- 633 - TANAKA T., BENETT L.R., SHEMMAN P.H., BROWN G.E. et MALONEY J.V.-  
Experimental techniques for the prevention of sludging of erythrocytes in extracorporeal circulation.  
Cardiovasc. Surg., 49-275 - 1965.
- 634 - TAPLIN G.V., WEIDNER W.A., HERBST H.H. et BOOMER W.A. -  
Radioisotope scanning in medical diagnosis-Lung-embolism.  
Annals of internat. Medicine vol. LXVII, 5, 1064-1076 - 1967.
- 635 - TARTULIER M., TOURNIAIRE A., DEYRIEUX F. et FAVRE R. -  
Etude clinique et électrocardiographique de 9 cas de coeur pulmonaire aigu.  
Arch. Mal. Coeur, 45, 121 - 1952.
- 636 - TARTULIER M., TOURNIAIRE A. - GUYOT R. -  
La mort dans l'embolie pulmonaire. Etude électrocardiographique de 6 observations anatomo-cliniques.  
Arch. mal. Coeur, 9; 844, 1955.
- 637 - TASHJIAN A.H. Jr. and LEDDY J.P. -  
Agranulocytosis associated with phenindione.  
Arch. Intern. Med., 105- 121-125 - 1960.
- 638 - TESTART J. -  
La mort par embolie pulmonaire.  
Presse med., 73, 1289, et 73, 1355 (223 références). 1965.
- 639 - THORN G., GOLDFEIN A. and NELSON D. -  
The treatment of adrenal dysfunction.  
Med. Clin. N. Amer., 40, 1261-1279 - 1956.
- 640 - THURIES J., CLAUSS E., DEROSIER J.P., FONTAINE B. et FOUCHER E. -  
L'anesthésie générale équilibrée par le mélange dextromoramide et dehydrobenzpéridol- A propos de 1 350 observations.  
Ann. Anesth. Franç., VII, sp. 1, 25-44 - 1966.



- 641 - THURIES J. -  
Intérêt du déhydrobenzpéridol (ou dropéridol ou R 4749) en anesthésie. Expérience tirée de 1 900 observations.  
Cahiers d'anesth., 15, 3, 351-373 - 1967.
- 642 - TINGAUD R. -  
Expérience en angéiologie avec l'hydergine.  
Ann. Anesth. Franç., VI, spécial 2 - 1965.
- 643 - TOURNIAIRE A., TARTULIER M. et LYONNET J. -  
La radiographie thoracique dans le coeur pulmonaire aigu.  
Presse Med., 59, 1768 - 1951.
- 644 - TOURNIAIRE A., TARTULIER M., DEYRIEU F., BLUM J. et MARION P. -  
Le coeur pulmonaire aigu dans l'embolie pulmonaire.  
Monog. Exp. Scient. Ed. 400 réf. bibliogr. 1956.
- 645 - TRAEGER J., ZECH P. et TOUBOUL P. -  
Les complications rénales toxi-allergiques des traitements anticoagulants par la phényl-indane-dione (fréquence, traitement, prévention).  
Thérapie, 23, 511-523 - 1968.
- 646 - TRAUTSCHOLD I., WERLE E. et ZIERGRAF-RUDEL G. -  
Considérations sur l'inhibiteur de la kallicrénine et de la trypsine.  
Arzneimittel-forsch., 11, 1507 - 1966.
- 647 - TRUCHET P., ANZAS F. et ROULIER R.P. -  
Prevention des accidents thrombo-emboliques post-opératoires.  
Lyon Chirurg., 53, 462-471 - 1967.
- 648 - TS'AO, CHUNG HSIN -  
Ultrastructural study of the effect of aspirin on in vitro platelet collagen interaction and platelet adhesion to injured intima in the rabbit.  
Amer. J. Pathol., 59, n°2, 327-334 - 1970.
- 649 - TULLOCH J. and WRIGHT I.S. -  
Long term anticoagulant therapy ; further experiences.  
Circulation, 9, 823-834 - 1954.
- 650 - TURIAF J., BASSET F. (Mme) et BATTESTI J.F. -  
Hépatonéphrite aigüe mortelle due au phénylindane dione.  
Bull. Soc. méd. Paris, 116, 9-23 - 1965.

- 651 - ULLERY T.C. -  
Thrombo-embolic disease complicating pregnancy and puerperum.  
Am. J. Obst. and Gyn. 68, 1243 - 1954.
- 652 - VALZMAN E.W.-, HARRIS W.H. and DESANCHIF R.W. -  
Anticoagulation for prevention of thrombo-embolism following  
fractures of the hip.  
New Engl. J. Med., 275, 122-130 - 1966.
- 653 - VAN CAUWENBERGE J. and JAUQUES L.B. -  
Hemorrhagic effect of ACTH with anticoagulants.  
Canad. med. Ass. J., 79, 536-540 - 1958.
- 654 - VANNI F., GIOVE C. -  
Contributo sperimentale allo studio di alcune caratteristiche  
farmacodinamiche dell'haloperidolo.  
Neuropsychiatria, 30, 100. 1964.
- 655 - VEYRAT R., MANNING E.L., FABRE J. et MULLER A.F. -  
Mesure de la sécrétion de l'aldostérone sous administration d'un  
adrénostatique semi-synthétique, l'héparinoïde RO I- 8307.  
Rev. franç. Et. clin. biol., 8, 667-673 - 1963.
- 656 - VICHARD Ph. -  
Les anticoagulants : le point de vue du chirurgien.  
Ves journées de thérap. Nancy, mars 1966.  
Exp. Scient. franç., édit. Paris - 1966.
- 657 - VILLARET M., JUSTIN-BESANCON L. et BARDIN P. -  
Physiopathologie des accidents mortels consécutifs aux embolies  
pulmonaires.  
Bull. et Mem. Soc. Med. hop. Paris, 52, 936 - 1936.
- 658 - VOUR'CH G., BOISSIER J.R., KREUSCHER H., SABATHIE M., SIMON P.,  
VIARS P. et WINCKLER C. -  
La neuroleptanalgesie (Colloque)  
Cahiers anesth., 15, 929-977 - 1967.
- 659 - WACKER W.E.C., ROSENTHAL P.J. et AMADOR E. -  
A triad for the diagnosis of pulmonary embolism and infarction.  
J.A.M.A. 178, 8 - 1961.

- 660 - WALDRON B.R., FENNELL R.H.Jr., CASTLEMAN B. and BLAND E.F. -  
Myocardial rupture and hemopericardium associated with anticoagulant therapy ; post-mortem study.  
New-England J. Med., 251, 892-894 - 1954.
- 661 - WEIGLE E.H. -  
Pregnancy complicated by subarachnoid hemorrhage following anticoagulant therapy of subacute bacteria endocardocarditis.  
Am. J. Obst., 69, 888-891 - 1955.
- 662 - WEIL MALHERBE H., BONE A.D.;  
Theadrenergic amines of human blood.  
Lancet, 1, 974 - 1953.
- 663 - WEIL MALHERBE H., SMITH E.R.B. -  
The stimulation of metanephrine, normetanephrine and 3-4 dihydroxymandelic acide in urine.  
Pharmacol. Rev., 18, I., part. I., 331-341 - 1966.
- 664 - WEINER M. -  
Effect of centrally active drugs on the action of coumarin anticoagulants.  
Nature, 212, 1599-1600 - 1966.
- 665 - WEISS H.J. -  
Aspirin ingestion compared with bleeding disorders, search for a useful platelet antiaggregant.  
Blood, 35, n° 3, 333-340 - 1967.
- 666 - WEISS H.J., ALEDORT L.M., KOCHWA S. -  
The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man.  
J. Clin. Invest., 47, n° 9, 2169-2180 - 1968.
- 667 - WELTI J.J. et BREYNAERT R. -  
Danger des piqûres profondes au cours du traitement anticoagulant.  
Presse méd., 59, 518-519 - 1951.
- 668 - WERLE E. -  
Les kinines.  
Fed. Int. Phar. 22ème Ass. Gén. 28ème Congrès  
Int. Sci. Pharm. Hambourg 31 août-7 sept. 1968.

- 669 - WESSLER S. and AVIOLE L.V. -  
Anticoagulants in treatment of patients with hip fractures.  
J.A.M.A., 204, 138-142 - 1968.
- 670 - WHITE P.D. -  
Pulmonary embolism and heart disease.  
A review of 20 years of personal experience.  
Am. J.M. Sc., 200, 577 - 1940.
- 671 - WIGGERS C.J., OPDYKE D.F. et JOHNSON J.R. -  
Portal pressure gradients under experimental conditions including hemorrhagic shock.  
Amer. J. Physiol. 146-192 - 1946.
- 672 - WILLIAMSON J.R. -  
Metabolic control in the perfused rat heart.  
In "control of energy metabolism". A collegium on metabolic control.  
Ed. B. Chance, R.W. Estabrook et J.R. Williamson.  
1 vol. (pp. 333-346) Academic Press, New-York, London - 1965.
- 673 - WILSON I.D. and GOETZ F.C. -  
Selective hypo-aldosteronism after prolonged heparin administration. A case report, with post-mortem findings.  
Amer. J. Med., 36, 635-640 - 1964.
- 674 - WINCKLER C. -  
Etude clinique et para-clinique de deux nouveaux produits :  
le phentanyl et le déhydro-benzpéridol.  
Acta. Inst. Anesth., XII, 217-241 - 1963.
- 675 - WINCKLER C., BROWN H., MELO E. et DIDON S. -  
Acquisitions récentes sur certaines drogues utilisées en neuroleptanalgésie.  
Acta Institut Anesth., XIII. - 1964.
- 676 - WINTERS W.L., et SOLOFF L.A. -  
Observations on sodium d-thyroxin as a hypocholesteremic agent in persons with hypercholesteremia with and without ischemic heart disease.  
Amer. J. med. Sci., 243, 458-459 - 1962.
- 677 - WIOT J.F., WEINSTEIN A.S. et FELSON B. -  
Hématome duodénal provoqué par la coumarine.  
Amer. J. Roestgenol., 86, 70-75 - 1961.



- 678 - WISE W.D., FORD LUKER F. and BRAMBEL C.E. -  
Effectivness of dicumarol prophylaxis against thrombo-  
embolic complications following major surgery. A four year  
survey : 3 304 cases.  
Surg. gyn. Obstr., 88, 486-64 - 1949.
- 679 - YVARS A.M., ECKERT B. and KANE A.A. -  
Small bowell obstruction following anticoagulant therapy.  
Amer. J. Gastroent., 44, 572-578 - 1965.
- 680 - ZILLIACUS H. -  
On the specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism  
with anticoagulant with particular reference to the post  
thrombotic sequelae. The results of five year's treatment of  
thrombosis and pulmonary embolism at a series of swedish  
hospitals during the years 1940-1945.  
Acta Med. Scand., 124, supp. 171 - 1946.
- 681 - ZUCKER M.B., FRANKLIN D., NACHMAN R.L. -  
Microtubules and microfilaments of blood platelets.  
J. cell Biol., 35, 309 - 1967.
- 682 - ZUCKER M.B., PETERSON J. -  
Inhibition of adenosine diphosphate induced secondary aggre-  
gation and other platelet functions by acetylsalicylic acid  
ingestion.  
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 127, n° 2, 547-551 - 1968.
- 683 - ZWEIFACH B.W. -  
Humoral factors in experimental shock. In :  
"Shock and circulatory homeostasis".  
Ed. H.D. GREEN, Trans. fifth conference of Josiah Macy Jr.  
Foundation.  
1 vol. pp. 191-228, Madison printing. C° Madison - 1957 -  
1955.

TABLE DES MATIERES  
 ++++++

|                                                                                                        |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION                                                                                           | Pages |
| CHAPITRE I ..... Le risque thrombo-embolique                                                           | 3     |
| CHAPITRE II ..... Manifestations thrombo-hémorragiques de la maladie post-agressive - Physiopathologie | 13    |
| CHAPITRE III ..... Nature et mode d'action des médicaments anticoagulants                              | 65    |
| CHAPITRE IV ..... Contre indications du traitement anti-coagulant                                      | 81    |
| CHAPITRE V ..... Incidents et accidents des traitements anticoagulants                                 |       |
| CHAPITRE VI ..... Les dérivés de la phénothiazine                                                      | 105   |
| CHAPITRE VII ..... Les butyrophénones                                                                  | 121   |
| CHAPITRE VIII .... Un dérivé des alcaloïdes de l'ergot de seigle : l'hydergine                         | 135   |
| CHAPITRE IX ..... Le dextran de poids moléculaire bas                                                  | 143   |
| CHAPITRE X ..... L'acétyl salicylate de lysine                                                         | 155   |
| CHAPITRE XI ..... Protocole de protection                                                              | 167   |
| CHAPITRE XII ..... Résultats cliniques                                                                 | 171   |
| CHAPITRE XIII .... Les modification de la coagulabilité dans les suites opératoires normales           | 187   |
| CHAPITRE XIV ..... Les examens pratiqués et leurs enseignements                                        | 193   |
| CHAPITRE XV ..... Le prix de revient                                                                   | 201   |
| CONCLUSIONS                                                                                            | 203   |
| BIBLIOGRAPHIE                                                                                          | 207   |

~~~~~  
 ~~~~~  
 ~~~~